

Doktori értekezés

Szerkezet és reaktivitás a cinkona alapú bifunkcionális organokatalízisben

Varga Szilárd

Témavezető:

Dr. Soós Tibor

tudományos főmunkatárs

Magyar Tudományos Akadémia

Természettudományi Kutatóközpont

Szerves Kémiai Intézet

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Kémia Doktori Iskola

Iskolavezető: Dr. Inzelt György

Szintetikus kémia, anyagtudomány,

biomolekuláris kémia program

Programvezető: Dr. Perczel András

2012

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	3
Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	6
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1. Aszimmetrikus organokatalízis: katalizátorok	7
2.1.1. Kovalens aszimmetrikus organokatalízis	7
2.1.2. Aszimmetrikus organokatalízis nemkovalens intermediere- n keresztül	13
2.1.3. Bifunkcionális organokatalízis	16
2.2. Aszimmetrikus organokatalízis: alkalmazások	20
2.2.1. Az organokatalízis természetes anyagok és gyógyszermoleku- lák szintézisében	20
2.2.2. Organokaszkáád reakciók	22
2.2.3. Kettős diasztereokontroll az organokatalízisben	25
3. Célkitűzések	29
4. Eredmények	30
4.1. Bifunkcionális organokatalizátorok fejlesztése	30
4.2. A katalizátor szerkezetvizsgálata	35
4.3. Bifunkcionális organokatalizátorok alkalmazása csatolt reakciókban	39
4.3.1. Michael–Michael–Henry iteratív organokatalitikus reakciók	39
4.3.2. Michael–Michael–aldol iteratív organokatalitikus reakciók	43
5. Összefoglalás	51
6. Kísérleti rész	52
6.1. A kísérletek során felhasznált eszközök és anyagok	52
6.2. Kininszármazékok és katalizátorok szintézise	52
6.3. Izotópjelölt vegyületek szintézise	55
6.4. A gyűrűzárási reakciók kiindulási vegyületeinek szintézise	56
6.5. Általános eljárás ciklohexánszármazékok szintézisére Michael–Henry szekvenciával	58
6.6. Michael–Henry ciklohexánszármazékok analitikai adatai	58
6.7. Általános eljárás kinetikus rezolválásra	64

6.8. Általános eljárás Michael-aldol / Michael-reakció szekvenciára	65
6.9. Michael-aldol / Michael-reakció szekvenciák termékeinek analitikai adatai	65
Irodalomjegyzék	72
Summary	79

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Soós Tibornak**, hogy bevezetett az organokatalízis témakörébe, és hathatós szakmai támogatást biztosított, mely egész munkám során végigkísért.

Köszönetet mondok **Dr. Hajós György** igazgatónak, hogy lehetőséget biztosított a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpontjának Biomolekuláris Kémiai Intézetében doktori munkám elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom **Dr. Vakulya Benedeknek**, **Molnár Laurának**, **Jakab Gergelynek**, **Kardos Györgynek**, és **Dósa Zsoltnak**, akikkel az organokatalitikus kutatások területén dolgoztunk együtt.

Dr. Tárkányi Gábort és **Dr. Király Pétert** az NMR spektrumok elkészítéséért és a felvételek értelmezésében nyújtott segítségükért, **Dr. Czugler Mátyást** és **Holczbauer Tamást** a röntgendiffrakciós vizsgálatokért, **Gömöry Ágnest** és **Dr. Drahos Lászlót** a tömegspektrometriás mérésekért illeti köszönet.

Köszönet **Horváth Dániel Vajk** doktoranduszársamnak a dolgozatomban található hibák fáradhatatlan javításáért.

Az elmúlt években nyújtott állandó segítségükért köszönet illeti az MTA KK BKI Organokatalízis Laboratóriumban jelenleg és korábban dolgozó valamennyi munkatársamat: **Dr. Dalicsek Zoltánt**, **Domonyi Frigvest**, **Erős Gábort**, **Fegyverneki Dánielt**, **Dr. Kaleta Zoltánt**, **Dr. Mehdi Hasant**, **Nagy Krisztinát**, **Pham Truong Sont**, **Siegl Zoltánt**, **Sólyom Szabolcsot**, **Szigeti Mariannt**, **Varga Esztert**, **Dr. Varga Jenőt**, **Fazekas Szilviát**, **Moórné Hunyadi Beatrixot** és **Vincze Andreát**. Köszönöm a segítséget az MTA KK BKI minden munkatársának, különösen **Pajer Károlynak**, aki nagy segítséget nyújtott az elválasztástechnikai problémák megoldásában. Nagy szomorúság számomra, hogy e disszertáció benyújtását ő már nem élhette meg.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Pápai Imrének** és csoportjának a munkám során felmerülő elméleti kérdések értelmezésében nyújtott segítségükért.

Köszönöm **Dr. Rokob Tibor Andrásnak**, volt kollégium szobatársamnak, hogy emberileg és szakmailag egész munkám során támogatott.

Hálával tartozom középiskolai kémia tanárainknak, a **Dr. Magyarfalvi Gábor** által vezetett diákolimpiai „családnak” és a Bolyai Kollégium alkotó közösségének, hogy szerves kémiával foglalkozó kutatóvá válhattam.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom családomnak, szeretteimnek, valamint barátaimnak, akik mindenkor támogattak és segítettek a nehézségek leküzdésében.

Rövidítések jegyzéke

AcOH	ecetsav
Ac ₂ O	ecetsavanhidrid
AcCl	acetil-klorid
Bn	benzilcsoport
t-Bu	<i>tert</i> -butilcsoport
CAN	cérium(IV)-ammónium-nitrát
<i>de</i>	diasztereomerfelesleg (diastereomeric excess)
<i>dr</i>	diasztereomerarány (diastereomeric ratio)
DIAD	diizopropil-azodikarboxilát
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
<i>ee</i>	enantiomerfelesleg (enantiomeric excess)
<i>er</i>	enantiomerarány (enantiomeric ratio)
Et	etilcsoport
HOMO	legmagasabb energiájú betöltött molekulapálya (Highest Occupied Molecular Orbital)
HPLC	nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia (High Performance Liquid Chromatography)
HR-MS	nagy felbontású tömegspektrometria (High Resolution Mass Spectrometry)
IR	infravörös
KHMDS	kálium-hexametildiszilazán
LUMO	legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapálya (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
Me	metilcsoport
Ms	mezilcsoport
NMR	mágneses magrezonancia
Ph	fenilcsoport
PMP	<i>para</i> -metoxifenil csoport
SOMO	egyszeresen betöltött molekulapálya (Singly Occupied Molecular Orbital)
TBDPS	<i>tert</i> -butil-difenilszilil csoport
THF	tetrahidrofurán
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -toluolszulfonsav
TEA	triethylamin

TMS	trimetilszilil csoport
TFAA	trifluorecetsav-anhidrid
Tol	<i>para</i> -tolilcsoport

1. Bevezetés

A szintetikus szerves kémia jelentős mértékben hozzájárult a 20. század technológiai fejlődéséhez. A vegyipar számos terméke nélkül – mint például a gyógyszerek, növényvédőszer, műanyagok – elképzelhetetlen lenne jelenlegi modern társadalmunk. Azonban a nagymértékű és gyors fejlődésnek árnyoldalai is vannak, amelyek közül kiemelkedik a környezetszennyezés, illetve a nem megújuló kémiai alapanyagforrások használata. Nem véletlen, hogy egyre nagyobb teret nyer a katalízis alkalmazása, hiszen ez önmagában is egy környezettudatos megközelítés, amely jelentősen csökkenti a keletkező hulladékok, melléktermékek mennyiségét, illetve az egyes folyamatok energiaigényét.

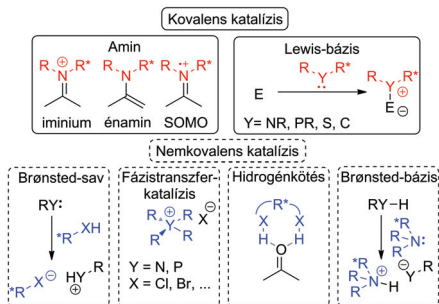
A széles körben alkalmazott katalizátorok nagy része valamilyen átmenetifémet tartalmaz, amely két problémát is felvet. Egyrészt az átmenetifémek toxicitása okoz nehézséget, a végtermékből történő eltávolításuk sok esetben a technológiai folyamatok legnagyobb kihívása. Másrészt az átmenetifémek jellemzően nem megújuló ásványi nyersanyagból származnak, amelyek fokozatos kimerülésével hosszútávon számolni kell. E kihívások arra ösztönözték a vegyészeket, hogy alternatív módszereket dolgozzanak ki. Az elmúlt közel egy évtized alatt egy új kutatási terület alakult ki, és vezetett paradigmaváltáshoz a katalizátorfejlesztésben, amelyet *organokatalízisnek* neveznek. Ez a terület napjaink kémiai kutatásainak az élvonalába tartozik, és amint arra neve is utal, a katalitikus folyamatokban fémeket egyáltalán nem tartalmazó, kisméretű szerves molekulákat, ún. „mikroenzimeket” használ fel.

Az organokatalízis legjelentősebb eredményei az aszimmetrikus reakciók terén születtek. E kutatási terület még viszonylag új, azonban a reakciók szintetikus egyszerűsége, széleskörű alkalmazhatósága olyan gyakorlati előnyökkel ruhazza fel ezt a módszert, hogy napjainkra már nem csupán kiegészítője, hanem valós versenytársa az eddigiekben alkalmazott fém alapú katalízisnek. Munkánk során e területre koncentráltunk, s igyekeztünk tovább bővíteni mind elméleti síkon az organokatalízis koncepcióját, mind pedig az általa nyújtott szintetikus lehetőségeket. Tettük ezt annak érdekében, hogy új, még hatékonyabb katalizátorokat fejlesszünk ki, valamint ezidáig elérhetetlen komplexitású vegyületekre hatékony és szelektív előállítás módszereket dolgozzunk ki és adjunk a gyakorló szintetikus vegyészek kezébe. Végezetül érdemes kiemelni, hogy alapvető célkitűzésünk olyan organokatalitikus eljárások kifejlesztése, amelyek az iparban is alkalmazhatók, ezáltal is csökkentve a környezet nehézfémekkel való terhelését.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Aszimmetrikus organokatalízis: katalizátorok

A katalizátorok fejlesztése régóta központi kérdésköre a kémiának. A homogén katalitikus folyamatokat klasszikusan két nagy csoportba sorolhatjuk az alkalmazott katalitikusan aktív speciesz alapján: a fémorganikus és az enzimkatalízisbe. Ehhez képest jelöl ki egy újabb irányt az organokatalízis, ahol a hosszú távú cél az enzimekhez hasonlóan hatékony rendszerek kifejlesztése, miközben a nagyméretű fehérjék helyett itt kis szerves molekulák töltik be a katalizátor szerepét. E „mesterséges enzimek” fejlesztését Pauling felismerése alapozta meg, amely szerint a katalitikusan aktív fehérjékben a kötőzseb az aktivált komplex szerkezetének komplementere, azaz ezek a makromolekulák az átmeneti állapot stabilizálása révén fejtik ki katalitikus hatásukat [1, 2]. Így a cél a „szinzimek” fejlesztésében az, hogy az enzimek aktív centrumában található funkciók kerüljenek beépítésre a kismolekulás katalizátorokba [3]. A különböző organokatalitikus rendszereket a katalizátor és szubsztrát kölcsönhatása alapján a *kovalens* és a *nemkovalens* katalízis körébe sorolhatjuk, valamint a katalizátor kémiai tulajdonságai alapján beszélhetünk Lewis-sav, Lewis-bázis, Brønsted-sav, illetve Brønsted-bázis-katalízisről (1. ábra).



1. ábra. Organokatalitikus eljárások csoportosítása [4]

2.1.1. Kovalens aszimmetrikus organokatalízis

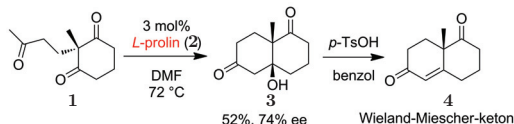
A kovalens aktiválás során a katalizátor a szubsztráttal kovalens kötést alakít ki, így befolyásolva a kiindulási vegyület reaktivitását, például a frontális molekulapályák energiájának megváltoztatása által. Ezeket a rendszereket a következő öt csoportba sorolhatjuk [12]:

- énaminkatalízis,
- imíniumkatalízis,
- diénaminkatalízis,
- SOMO-aktiválós katalízis,
- Lewis-bázis-katalízis.

A kovalens aktiválás első négy esetében a katalizátor általában valamilyen primer vagy szekunder amin származéka, amely a reaktáns oxovegyülettel kovalens intermediert képez. Az ötödik esetben főként tercier aminokat és foszfánokat, valamint nukleofil karbéneket alkalmaznak katalizátorként.

Az ún. *énaminkatalízis* esetében a reakció során a szekunder amin katalizátor egy reaktív királis énamin részletet hoz létre ily módon fejtvé ki a katalitikus hatást.

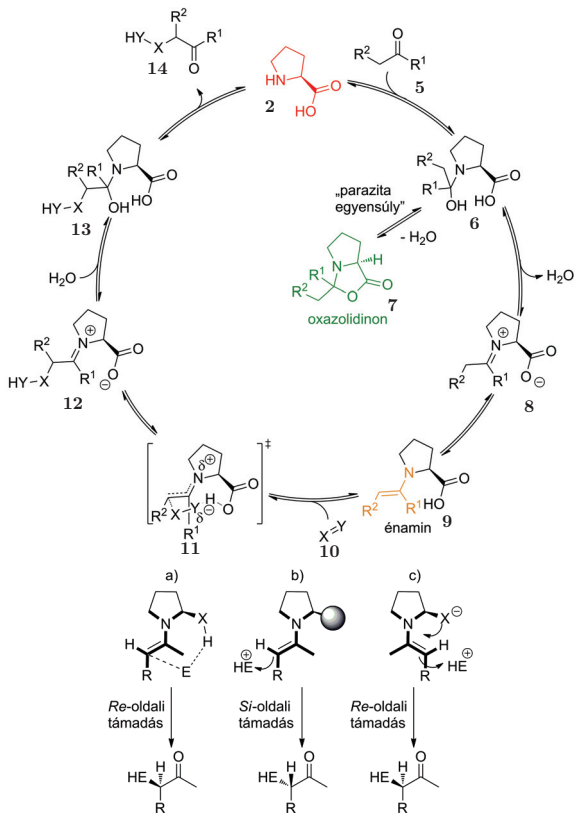
Az első leírt esetében egy fehérjealkotó aminosavat, az *L*-prolint (**2**) alkalmazták katalitikus céllal. Hajós Zoltán és munkatársa, valamint tőlük függetlenül Rudolf Wiechert kutatócsoportja az 1970-es években írták le, hogy katalitikus, enantiosz-elektív, intramolekuláris aldolreakciót lehet katalizálni prolinnal [6, 7]. Ezen átalakít-ás segítségével sikeresen állították elő a szteránvázis vegyületek szintézisének királis kiindulási anyagát, a Wieland–Miescher-ketont (**4**). Miután nemcsak ilyen speciális



2. ábra. Az *L*-prolin (**2**) legkorábbi alkalmazása

alapanyagok előállításában, hanem más komplex vegyületek szintézisében is siker-rel alkalmazták ezt a lépést (mint például Woodward és munkatársai az eritromicin esetében [8]), várható lett volna, hogy ez az új katalitikus irányzat a kutatások homlokterébe kerül. A fémorganikus katalízis térhódítása miatt azonban ez mégsem történt meg egészen a 2000-es évek elejéig, amikor az *L*-prolint (**2**) intermolekuláris aldolreakcióban alkalmazták [9].

Az énaminkatalízis alapvetően az α -pozícióban végrehajtott funkcionálizálásra alkalmas. A folyamat részleteit egy *L*-prolin (**2**) katalizálta átalakulás katalitikus ciklusán keresztül mutatja be a 3. ábra. A folyamat nyitólépéseként a **2** szekunder amin egyensúlyban kondenzációs reakcióba lép az **5** oxovegyülettel, és így először a **6**

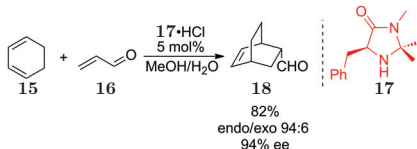


3. ábra. Énaminkatalízis: katalitikus ciklus [11] és sztereokémiai modellek [12]

aminál képződik, amely vízvesztés mellett alakul át a **8** imíniumionná. Ily módon csökken az oxovegység LUMO energiaszintje. Ha az **5** vegyület nem tartalmaz konjugált kettős kötést, akkor a csökkenő LUMO energiaszint mellett nő az α -pozícióban található proton savassága is. Ez gyors deprotonálódáshoz, majd a **9** énamin keletkezéséhez vezet, amely mint nukleofil enolátekvivalens reagál a továbbiakban. A **9** speciesz HOMO energiája növekszik a kiindulási állapothoz képest, azaz *HOMO-aktiválással* jár az intermedier képződése. Ez az aktivált részecske reagál a **10** elektrofillel, majd az így képződött **12** imíniumion hidrolitikus bomlásával keletkezik a **14** α -szubsztituált termék. A reakció során egyensúlyban képződhet a **7** oxazolidinon,

amelynek katalitikus szerepével kapcsolatban a szakirodalom megosztott: az első feltevézések szerint a folyamatot gátló „parazitavegyületről” van szó, míg a későbbi vizsgálatok a katalizátor oldhatóságát növelő kulcsintermedierként írják le [16, 17]. A mechanisztikus vizsgálatok egy másik fontos kérdésre is keresik a választ ezen reakciók során: mivel magyarázható a nagyfokú enantioszelektivitás? A kísérleti tapasztalatokat három modell segítségével értelmezik (3. ábra, alsó rész). Amennyiben a királis aminmolekulában található hidrogénkötés-donor, akkor ennek az „irányító” szerepet játszó csoportnak (pl. karboxilát, amid, tioamid, protonált amin, stb.) a hatására az elektrofilre történő reakció egy ciklikus átmeneti állapotban át mehet végbe (a) [14, 15]. Ha az aminokatalizátor nem tartalmaz hidrogénkötésben résztvevő részletet, azonban jelentős szterikus zsúfoltságot okozó szubsztituenssel rendelkezik, akkor ez a szterikus faktor határozza meg a keletkező termék sztereokémiáját (b). A harmadik sztereokémiai magyarázat szerint, melyet Seebach és munkatársai írtak le, az amin deprotonált szubsztituense (X) szomszédcsoporthatással segíti elő az elektrofilre történő támadást, és így módon döntően befolyásolja a termék konfigurációját (c) [17]. A HOMO-aktiválós énaminkatalízist széles körben alkalmazzák, például ún. kereszt-aldolreakciókban, intramolekuláris α -alkilezési, illetve elektrofil szubsztitúciós és addíciós reakciókban, valamint Mannich- és Michael-reakciókban.

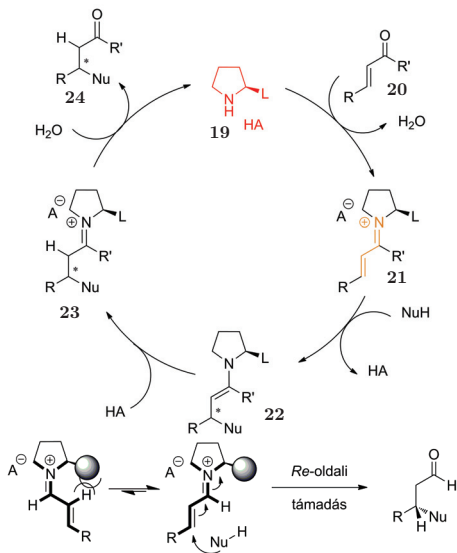
Az *iminiumkatalízis* egyik első említése MacMillan kutatócsoportjától származik. Az általuk vizsgált katalitikus Diels–Alder-reakcióban a **17** királis imidazolidinon-származékot használták (4. ábra) [18]. Az iminiumkatalízis során általában is egy



4. ábra. Iminiumkatalízis: organokatalitikus Diels–Alder-reakció [13]

szekunder amin (19) alkalmaznak (5. ábra), mely a **20** α , β -telítetlen oxovegyülettel kondenzációs reakcióba lép, és így a **21** imíniumion képződik. Az imíniumintermedier képződése a koordináló Lewis-savakhoz hasonló hatással van az α , β -telítetlen oxovegyületekre: a LUMO energiaszintje csökken, ezáltal fokozódik a reaktivitás például nukleofilekkel vagy diénekkal szemben. A **21** imínium így könnyen tovább reagál a **22** énamin képződése közben. Az énamin protonálódásával képződő **23** imíniumionot elhidrolizálva jutunk a **24** addíciós termékhez. A reakcióban tapasztalható nagyfokú sztereoselektivitás az *E*-konfigurációjú, *s*-transz konformációjú, enge-

tikailag stabil imíniumionban a katalizátor nagy térigényű szubsztituensének árnyékoló hatásával magyarázható [19]. Ez a mechanizmuskép általánosan elfogadott,

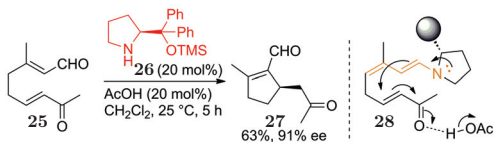


5. ábra. Az imíniumkatalízis katalitikus ciklusa és sztereokémiai modellje [12]

Seebach és munkatársai által az átmenetileg képződő intermedierek részletes szerkezetvizsgálatával (röntgen diffrakció, NMR spektroszkópia) árnyaltabb képet adtak a folyamat lejátszódásáról [20]. Imíniumkatalízissel számos reakciótípus megvalósítható, jellemzően 1,4-, és 1,2-addíciós, cikloaddíciós, illetve transzaminálási reakciókra találhatunk példákat [10, 13, 22].

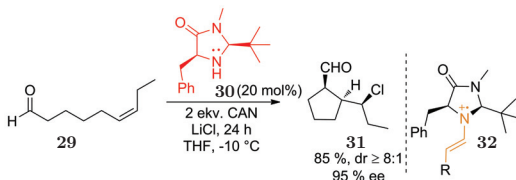
Az imíniumkatalízishez szorosan kapcsolódik a *diénaminkatalízis*, amely során az α,β -telítetlen imíniumintermedier alakul tovább a savas γ -proton lehasadásával egy diénamminná (6. ábra, **28**). Ez a reaktív speciesz organokatalitikus Rauhut–Currier-reakciókban (6. ábra) és [4+2] cikloaddíciókban játszik kulcsszerepet [23]. Bizonyos esetekben a cikloaddíciós termék bomlásával γ -pozícióban szubsztituált, α,β -telítetlen oxovegyület nyerhető [24].

MacMillan és kutatócsoportja 2007-ben számolt be egy új organokatalitikus aktiválási módrról [25], amely során az eddigi eljárások továbbfejlesztéseként organokatalitikus elven működő gyökös aktiválást valósítottak meg. Az aktiváláshoz szekunder amin katalizátort használtak, így először imíniumion képződött. Ez énaminná ala-



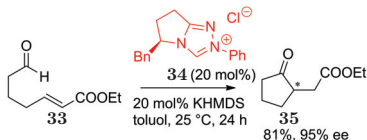
6. ábra. Diénamin organokatalízis: Rauhut–Currier-reakció

kult, majd ezt az énamint oxidálták egy enyhe oxidálószerrel, így egy reaktív gyökkationt hoztak létre (7. ábra, **32**). Ez a gyökkation készségesen reagált a „gyökkedve-lő” reagenssel; ily módon szubsztituált aldehidek szintézisét valósították meg. Ezt az eljárást *SOMO-aktiválásként* osztályozhatjuk, és segítségével aldehideket lehet enantioszelektíven α -pozícióban alkilezni (7. ábra) és ily módon jelentősen bővíthető az α -helyzetű funkcionizálás szintetikus alkalmazási köre.



7. ábra. SOMO-aktiválásos katalízis: diasztereo- és enantioszelektív gyűrűzárás

A kovalens katalízis utolsó alcsoportjába nem az aktiválási mód, hanem a katalizátorok egy jellemző tulajdonsága alapján soroljuk a reakciókat: ebbe csoportba tartoznak a *Lewis-bázisokkal* végrehajtott organokatalitikus átalakítások. Ilyen katalizátorok a heterociklusos nukleofil karbének, a foszfánok és a tercier aminok. A kiralis foszfánok és aminok legfőbb alkalmazási körei az aszimmetrikus Morita–Baylis–Hillman-reakciók és a Rauhut–Currier-reakciók. A Lewis-bázisos katalizátorok közül nem csupán elvi, hanem gyakorlati szempontból is kiemelkedik a nukleofil karbén-katalízis, amely lényegében az umpolung-elv katalitikus megvalósítása. Mint ilyen, alapvetően oxovegyületek átalakításában van kulcsszerepe, így ennek segítségével megoldható például a telített aldehidek ipszo-pozícióban történő funkcionizálása (8. ábra), míg az α , β -telítetlen aldehidek β -pozíciója tehető így reaktívá elektrofil-ekkel szemben.



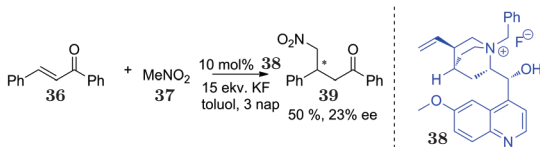
8. ábra. Karbénkatalízis: enantioszelektív umpolung-reakció [26]

2.1.2. Aszimmetrikus organokatalízis nemkovalens intermediereken keresztül

Az organokatalizátorok másik nagy családjának tekinthetjük a nemkovalens intermediereken keresztül aktiváló katalizátorokat. Ezen aktiválási mód során elsősorban a hidrogénhíd-kötések és a Coulomb-kölcsönhatások dominálnak, de fontos szerep jut a van der Waals-kölcsönhatásoknak is. Ebbe a családba sorolhatjuk:

- a fázistranszfer-katalizátorokat,
- a katalitikusan aktív királis Brønsted-savakat,
- a katalitikusan aktív királis Brønsted-bázisokat,
- a hidrogénhíddonor-katalizátorokat.

Az aszimmetrikus *fázistranszfer-katalízis* során a katalizátornak kettős szerepe van. Egyrészt az egyik reaktánst (általában a nukleofil aniont) kell a lipofil fázisba juttatnia, másrészt a sztereoszzelektív lépésnél a királis információ átadásáról kell gondoskodnia. Az első ilyen rendszert Wynberg és munkatársai írták le; az átalakítás során a **38** cinkona alapú kvaterner ammóniumsóval hajtottak végre Michael-addíciót (9. ábra) [27]. Fázistranszfer-katalízishez a későbbiek során számos kva-

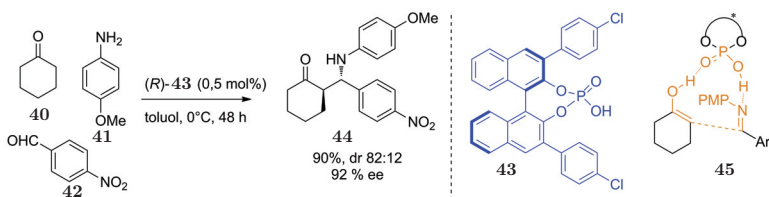


9. ábra. Aszimmetrikus fázistranszfer-katalízis

terner ammóniumsó alapú katalizátort fejlesztettek ki, illetve széles körben alkalmaznak koronaéter-származékokat. A fázistranszfer-eljárások gyakorlati jelentőségét

mutatja, hogy számos α -aminosav enantioszelektív ipari szintézise is aszimmetrikus fázistranszfer-katalízisen alapul [28].

Brønsted-savas katalízis során a királis szerves katalizátor, amely savas hidrogént tartalmaz, protonálja a reaktáns bázikus csoportját, és így nyújt lehetőséget széles körben alkalmazható aszimmetrikus katalitikus folyamatok véghezviteléhez. Ilyen katalizátornak elsősorban királis foszforsavakat használnak, amelyeket Akiyama és Terada kutatócsoportja egymástól függetlenül fejlesztettek ki és alkalmaztak először Mannich-reakcióban [29, 30]. Az aktiválás során a királis foszforsav protonálja az iminrészletet, ezzel növelve a vegyület elektrofilicitását (10. ábra). Ezen aktiválási mód a jól ismert *specifikus savkatalízisnek* felel meg. Mindemellett, hogy egy erős Brønsted-savat alkalmazunk, nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy sok esetben ezen katalizátorok ún. bifunkcionális módon aktiválnak. A folyamatban ugyanis a foszforsav OH-csoportja mint Brønsted-sav, míg a P=O részlet mint Lewis-bázis jut szerephez (10. ábra, 45). Ezek a királis savak az első katalitikus felhasználá-



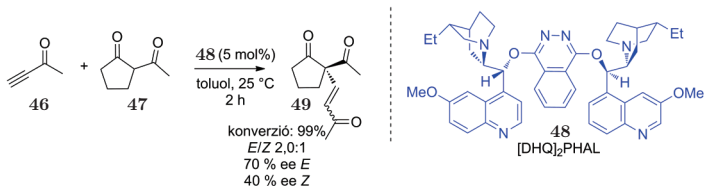
10. ábra. Aszimmetrikus Brønsted-sav-katalízis [32]

suk óta számos további aszimmetrikus reakcióban kaptak szerepet, így például aza-Friedel–Crafts-reakciókban, aszimmetrikus hidrogénezésekben és Diels–Alder-reakciókban [31–33]. Kiválóan alkalmazhatók továbbá olyan, komplex molekulák egyszerű előállítását megvalósító átalakításokban, mint a Biginelli-reakció [34, 35].

Az aszimmetrikus *Brønsted-bázis-katalízis* során a katalitikusan aktív királis bázis a savas jellegű szubsztráttal egy sópárt képez, s ezáltal nyílik lehetőség a királis indukcióra. Jellemzően valamilyen cinkonaalkaloid-származékot (például 48) alkalmaznak, amelyre példa a 11. ábrán látható konjugált addíció.

[36]. A Brønsted-bázis-katalizist önmagában ritkán alkalmazzák; jóval elterjedtebbek a bifunkcionális organokatalizátorok, amelyekben fellelhető ugyan a Brønsted-bázisos rész, de emellett további kötélemek segítik elő a szubsztrát hatékony pozicionálását és aktiválását.

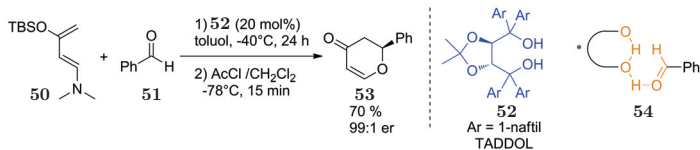
A *hidrogénhíd-donor-katalízis* során az egyik legerősebb másodlagos kötőerő, a hidrogénhíd-kötés szervezi a reakció átmeneti állapotát és gondoskodik a királis in-



11. ábra. Aszimmetrikus Brønsted-bázis-katalízis

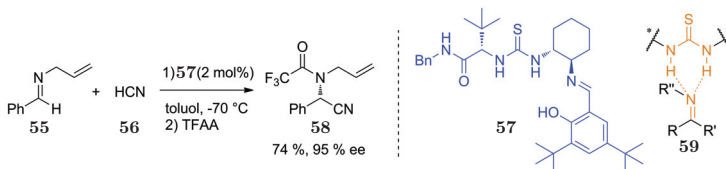
formáció átadásáról. A hidrogénhíd-kötés egyik fontos tulajdonsága, hogy az erőssége jobban függ a donor- és akceptoratomok térbeli elhelyezkedésétől és orientációjától, mint a többi másodlagos kötőerő, ami további előnyt jelent az aktiválendő molekulák pontos térbeli helyzetben történő rögzítésében [37]. Ezáltal a hidrogénhíd-kötéses rendszereknek kulcsfontosságú szerep juthat az aszimmetrikus organokatalízisben. Működésük szempontjából e rendszerek az *általános savkatalízis* körébe sorolhatók [32].

Az első ismert példák még akirális molekulákat alkalmaztak, de e katalizátorcsalád fejlődésének alapjait igazából Hine és munkatársai tették le az 1,8-bifeniléndiolokkal, később pedig Curran és Schreiner kutatócsoportja ért el jelentős eredményeket (tio)karbamid származékok vizsgálatával [3, 38, 39]. A hidrogénhíd-kötéses katalizátorokat két nagy családba sorolhatjuk: az egyszeres hidrogénkötés-donor, illetve a kétszeres hidrogénkötés-donor katalizátorok közé. Az egyszeres donorok között számos királis diol találunk; az első ilyen aszimmetrikus katalizátorrendszert Rawal és munkatársai alkalmazták enantioszelektív hetero-Diels–Alder-reakcióban (12. ábra) [40]. Ezen katalizátorok látszólag két hidrogénhíd-kötés kialakításra alkalmasak a szubsztráttal, de röntgendiffrakciós vizsgálatok arra mutattak rá, hogy csak egy hidrogénhíddal kapcsolódnak az aktiválendő molekulához, a másik hidrogénhíd a két hidroxilcsoport között alakul ki (12. ábra, 54) [41].



12. ábra. Aszimmetrikus diolkatalízis

Kettős hidrogénkötést kialakító rendszereket enantioszelektív szintézisben először Jacobsen és munkatársai alkalmaztak, mégpedig egy (tio)karbamid és egy Schiff-bázis részletet tartalmazó 1,2-transz-diaminociklohexán származékot (**57**) [13. ábra] [42]. Az **57** katalizátor aszimmetrikus Strecker-reakcióban mutatott kiváló eredményeket, de később szerkezetileg rokon változatok segítségével kiterjesztették alkalmazásának körét többek között Mannich-, Henry-, acil-Pictet–Spengler-, aza-Baylis–Hillman- és acil-Mannich-reakciókra is. Elsősorban oxo- és iminvegyületek aktiválására, elektrofilicitásuk növelésére használnak ilyen rendszereket [32, 43–47]. Az utóbbi években egy új, kettős hidrogéndonor a tiokarbamidnál savasabb szerkezeti elem, az ún. négyzetsavamid jelent meg ezen a területen, amelyet ugyancsak oxovegyületek aktiválására alkalmaznak [48].



13. ábra. Aszimmetrikus tiokarbamidkatalízis [32]

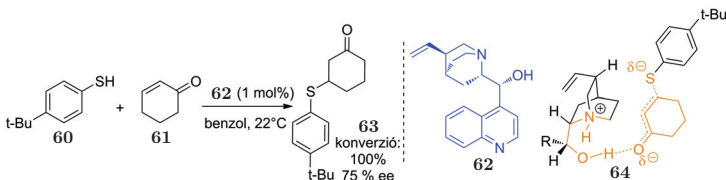
Az előbbieken bemutatott nemkovalens aktiválási módok önmagukban is számos, széles körben alkalmazott rendszer alapját képezik, de ezen túlmenően gyakran kerülnek felhasználásra multifunkcionális katalizátorok építőelemeiként is.

2.1.3. Bifunkcionális organokatalízis

Az enzimek az esetek jelentős részében egyszerre több aktiválási módot, funkciót alkalmaznak a szubsztrát átalakításához, ezért multifunkcionális katalizátoroknak tekinthetők. Az organokatalízis mint biomimetikus stratégia a természetben megtalálható rendszereket próbálja utánozni mind hatékonyságukban és szelektivitásukban, mind aktiválási módjaikban, így a multifunkcionalitás koncepcióját is hasznosítja. A multifunkcionális rendszerek legegyszerűbb változatai a két különböző módot alkalmazó bifunkcionális katalizátorok. Ilyen katalitikus rendszerek tanulmányozásával az 1970-es évek óta foglalkoznak [49].

A bifunkcionális katalizátor fejlesztés első irányaként Lewis-savként még fémeket alkalmaztak a szerves bázis mellett és használták őket aszimmetrikus katalitikus eljárásokban [50–52]. Tehát a két ellentétes funkció együttműködésének köszönhetően érik el a nagyfokú szelektivitást. Ezeket a csoportokat egymástól szterikus

zsúfoltság vagy merev molekulaszervezeti részlet különíti el, így akadályozva meg a nemkívánt sav-bázis (komplekxképzési) folyamatokat. Az első királis bifunkcionális organokatalizátort Wynberg és Hiemstra munkásságából ismerjük, akik tiolok aszimmetrikus Michael-addícióban való viselkedését vizsgálták, katalizátorként pedig cinkona-alkaloidokat használtak (14. ábra) [53]. Az általuk feltételezett mechanizmusban a cinkonidin (**62**) tercier aminrészlete Brønsted-bázisként viselkedik, míg a hidroxilcsoport hidrogénhíd-donorként rögzíti az egyik reaktánst, és aktiválja azt mint Lewis-sav (14. ábra, **64**).

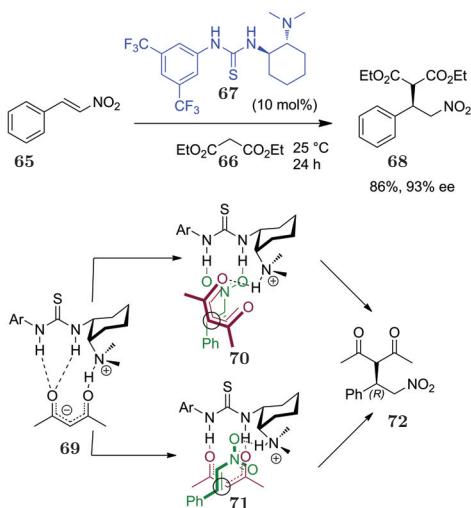


14. ábra. Cinkonidin (**62**) katalizálta aszimmetrikus Michael-addíció [53]

A Brønsted-bázist és Lewis-savat egyszerre tartalmazó bifunkcionális organokatalizátorok fejlesztése Wynbergék munkája után abbamaradt, és csak a 2000-es évek közepén kezdődött újra, a katalizátorfejlesztés második hullámaként, a prolin és imidazolidinon alapú katalizátorok után. Takemoto és munkatársai korábbi irodalmi példák alapján erős hidrogénhíd-donorként a tiokarbamid részletet választották, a bázis pedig egy egyszerű dimetilamin részlet volt (15. ábra). A két ellentétes sav-bázis tulajdonságú fragmens távoltartásáért, valamint a királis információért egy ciklohexángyűrű volt a felelős [54, 55]. A **67** katalizátorral elsőként nitrosztirol (**65**) és malonészterek (**66**) reakcióját vizsgálták, amelyben kiváló hozamot és enantiosz-elektivitást értek el.

A folyamat mechanizmusára már Takemoto és munkatársai maguk is tettek javaslatot, amely alapján a reakció kettős aktiválás segítségével megy végbe, azaz a katalizátor egyszerre aktiválja az elektrofil és a nukleofil is, valamint pozicionálja az aktivált szubsztrátokat a C–C-kötés kialakulásához (15. ábra, **70**). Az eredeti javaslat szerint a tiokarbamid részlet az elektrofil, jelen esetben nitrosztirol, aktiválásában vesz részt, míg a tercier aminrészlet a deprotonálásban, ezáltal a nukleofil aktiválásában, majd az enolátforma stabilizálásában és megfelelő pozicionálásában kap kulcsfontosságú szerepet. Pápai és munkatársai hívták fel a figyelmet arra, hogy a fenti modellel megegyező sztereokémiájú terméket szolgáltathat egy másik reakcióút is. Ennek során a nukleofil befogása és aktiválása által egy protonált tercier

aminrészlet jön létre, amely ezután köti és aktiválja az elektrofit. (15. ábra, **71**) [56].

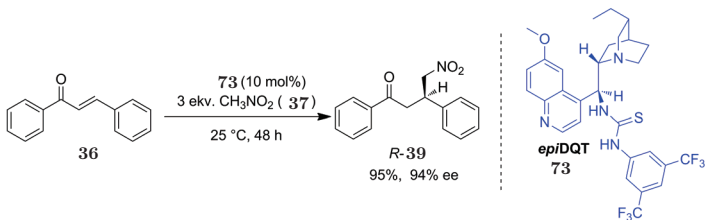


15. ábra. Aszimmetrikus bifunkcionális Michael-addíció [55, 63]

Ezek mellett a mechanizmusvizsgálati eredmények mellett érdemes szem előtt tartani a bifunkcionális aktiválási mód alkalmazásánál, hogy a többféle funkció csoport jelenléte önmagában még nem jelent biztosítékot arra, hogy ezek mindegyike ténylegesen is részt vesz a katalízisben. Ez csupán egy szerkezeti lehetőség, de nincs rá garancia, hogy egy adott folyamatban a bifunkcionális módra szükség van és ez lesz a legkedvezőbb reakcióút. A mechanizmus képet tovább bonyolítja, hogy a katalizátor molekulák között kialakuló kölcsönhatások gátolhatják vagy speciális módon aktiválhatják a katalízist.

A bifunkcionális aktiválást kihasználó katalizátorfejlesztési úton indult el nemrégiben kutatócsoportunk, és kidolgozott egy kinin alapú, tiokarbamid Lewis-savat tartalmazó bifunkcionális organokatalizátort (16. ábra, **73**) [57]. Ezzel közel azonos időben három másik kutatócsoport is leírt hasonló szerkezeteket [58–60]. E katalizátorcsaládot azóta a legkülönbözőbb reakciókban alkalmazzák nagyon jó hozamokkal és szelektivitással [61].

A bifunkcionális cinkona–tiokarbamid katalizátorok jelentős fejlődést indukáltak az organokatalízis területén, számos katalitikus rendszer fejlesztése mellett az alkal-



16. ábra. Kinin–tiokarbamid alapú bifunkcionális organokatalízis

mazások köre is szélesedett. Így a szekunder aminokra épülő énamin és imínium katalízis mellett a harmadik meghatározó organokatalitikus stragiává vált [62, 63].

2.2. Aszimmetrikus organokatalízis: alkalmazások

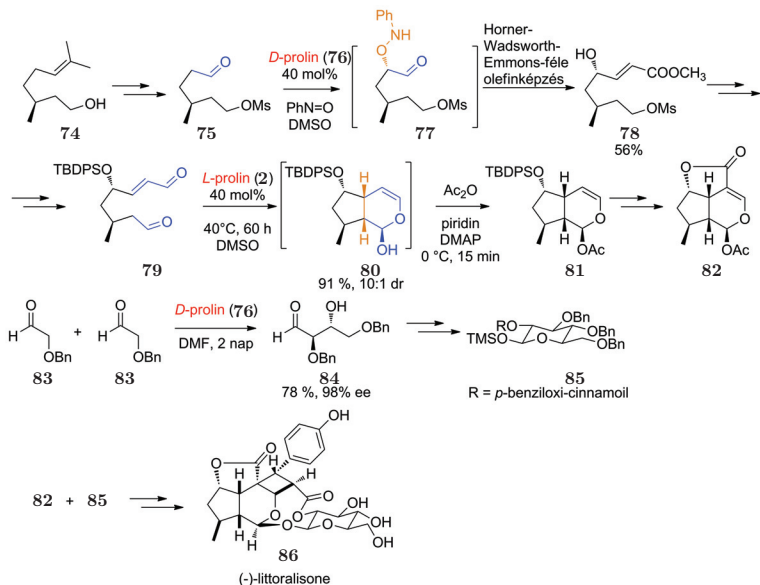
Az alkalmazások szempontjából nézve a katalizátorfejlesztésnek több célja lehetséges. Cél lehet egy adott folyamatra hatékonyabb katalizátor létrehozása, egy már korábban ismert reakció enantio- vagy diasztereoszelektívvé tétele, vagy korábban nem megvalósítható átalakítások végrehajtása, ezáltal új, szerkezeti szempontból bonyolult molekulák egyszerűbb szintézise. Ezek a lehetőségek mind benne rejlenek az organokatalitikus megközelítésben. A katalizátorfejlesztéssel összefüggő alkalmazásokra láthattunk példákat az előző fejezetben, így a következőkben az organokatalízis alkalmazásait a természetben megtalálható vegyületek és gyógyszermolekulák szintézisében, organokaskád reakciókban, valamint a kettős diasztereokontroll nyújtotta szelektív reakciókban tekintjük át.

2.2.1. Az organokatalízis természetes anyagok és gyógyszermolekulák szintézisében

A természetes vegyületek szintézise nagy fejlődésen ment keresztül a 20. század során. Ez a napjainkban is tartó fejlődés nagyon dinamikus, az újonnan megjelenő, hatékony szintetikus módszerek hamar a komplex molekulák létrehozását célzó tudományág eszköztárába kerülnek. Az organokatalizátorok előnye ezen területen, hogy nem érzékenyek oxigénre és az oldószerek víztartalmára, ami az átmenetifém-komplexekhez képest sok esetben egyszerűbb szintetikus technikák használatát teszi lehetővé [64].

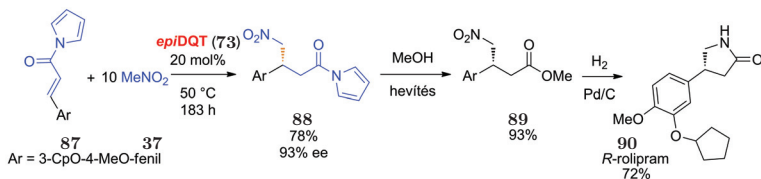
E módszerek alkalmazhatóságát illusztrálja a *littoralisone* (**86**) MacMillan és munkatársai által megvalósított szintézise [65]. Ez a vegyület a vassű (*Verbena littoralis*) hatóanyaga, amely az idegi eredetű növekedési faktorokéhoz nagyon hasonló hatással bír. A molekula két részének szintézisét is organokatalitikusan valósították meg (17. ábra). A **82** központi gyűrűrendszert (–)-citronellolból (**74**) kiindulva állították elő. A reakciósor egyik kulcslépése a **75** vegyület enantioszelektív α -oxidációja, amelyet *D*-prolin-katalízissel (**76**) oldottak meg, majd a **78** vegyület továbbalakításával jutottak a **79** dialdehidhez. A **79** vegyületet *L*-prolin (**2**) segítségével intramolekuláris Michael-addícióval gyűrűbe zárták; a folyamat diasztereoszelektivitása 10:1-hez volt. Ezután további lépésekkel alakították ki a **82** gyűrűrendszert. A *littoralisone* másik részlete egy szénhidrátfragmens, amelynek kiépítéséhez a megfelelően védett **85** cukormolekulát kellett előállítani. Ezt a **84** tetrózon keresztül valósították meg, amelyet a **83** aldehidből organokatalitikus intermolekuláris aldolreakcióval nyertek.

Az organokatalitikus eljárások nemcsak természetes vegyületek, hanem biológiailag aktív mesterséges anyagok, gyógyszerhatóanyagok előállítására is alkalma-



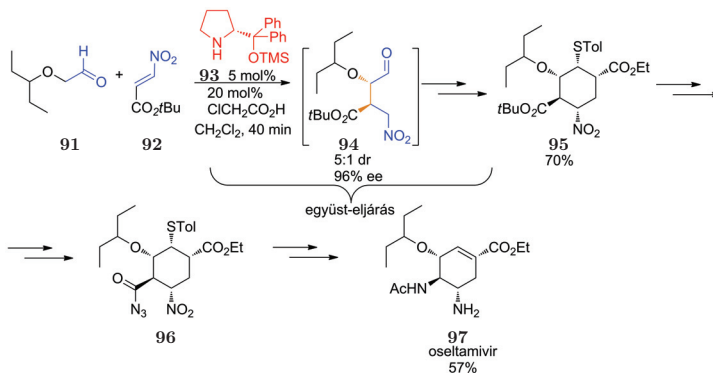
17. ábra. A (-)-littoralisone előállítása

sak. Egy ilyen hatóanyag, az *R*-rolipram (90) szintézisét valósította meg kutatócsoportunk (18. ábra) [66]. A 90 antidepresszáns szintézisének kulcslépése egy organokatalitikus Michael-addíció, amely során a 87 *N*-acilpirrol származékra mint jó elektrofilre adicionáltattunk nitrometánt (37) a 73 *epi*kinin alapú bifunkcionális organokatalizátor jelenlétében. Ezután a 88 addíciós terméket metanolízzal a 89 észterre alakítottuk, és végül a nitrocsoport redukciójával és az ezt követő spontán gyűrűzáródással jutottunk el az *R*-rolipramhoz. Egy másik példaként említhetjük



18. ábra. Az *R*-rolipram előállítása

a vírusok ellen kifejlesztett oseltamivirt (kereskedelmi nevén Tamiflu, **97**), amelyet súlyos influenzás megbetegedések kezelésére használnak. A **97** antivirális hatóanyag szintézisére a Hayashi kutatócsoportja által megvalósított organokatalitikus módszer sokkal egyszerűbb és hatékonyabb, mint a korábbi megoldások [67]. A hatékonyság egyik kulcsa, hogy a többlépéses szintézis során nem minden átalakítás után izolálták a terméket, hanem egy feldolgozási lépés előtt több reakciót hajtottak végre egy reakcióedényben, „egy üstben” [68, 69]. A teljes folyamat során 9 lépésben, 3 együst-eljárást alkalmazva, olcsó kiindulási anyagokból, 57%-os hozammal nyerték a **97** vegyületet (19. ábra). A szintézissor első lépésében egy szekunder amin katalizálta enantioszelektív Michael-addíciót alkalmaztak, amelyben a katalitikusan aktív vegyület a **93** prolinol volt, és 96%-os ee értéket kaptak az átalakítás végén. A folyamat során csak a **95** intermedier izolálásához használtak kromatográfiás tisztítást.

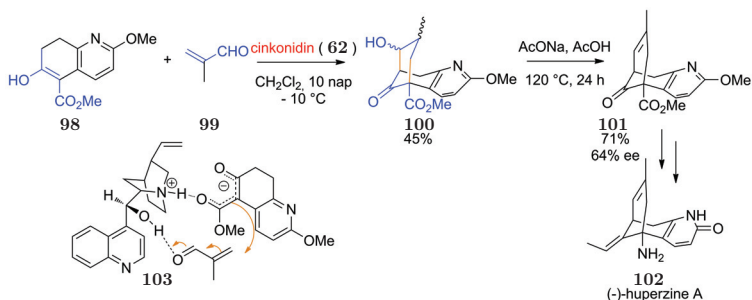


19. ábra. Az oseltamivir előállítása

2.2.2. Organokaszád reakciók

Mint láttuk, a szintézisek jelentősen egyszerűsíthetők organokatalitikus együst-reakciók alkalmazásával. Az együst-eljárásokban gyakran ún. dominó-reakciók mennek végbe, amelyeket Tietze a következőképpen határozott meg: *olyan folyamatok, amelyek során kettő vagy több kötőszálalakulási lépés játszódik le, ugyanazon reakció-körülmények között, további hozzáadott reagens vagy katalizátor nélkül, és amelyek során a keletkező funkcionálisok reagálnak a következő lépésben* [70]. Az ilyen típusú reakciók előnye, hogy időtakarékosak, csökkentik a védőcsoportokkal kapcsolatos ké-

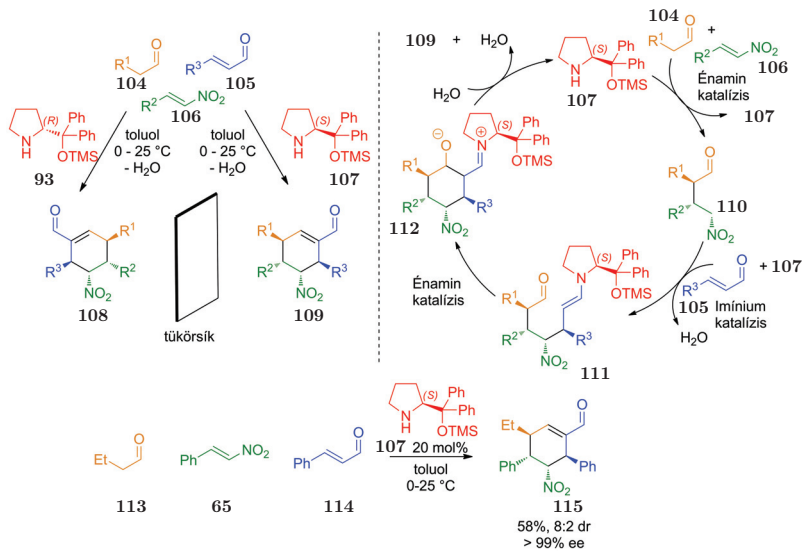
miai átalakítások számát, továbbá jelentősen csökken az egyes lépések utáni izolációs veszteség is. E folyamatok elnevezésére analóg módon alkalmazzák a tandem reakció, kaszkád reakció vagy szekvenciális reakció kifejezéseket is. Ha katalitikus lépések mennek végbe, akkor tandem, kaszkád, szekvenciális vagy dominó-katalízisről beszélhetünk. Ezeket az eljárásokat a fémorganikus katalízis körében Fogg és dos Santos csoportosította és írta le részletes nevezéktanukat, illetve tárgyalta a fogalmak következetes alkalmazását a folyamatok mechanisztikus értelmezésében; ezt a csoportosítást Takemoto és munkatársai bővítették organokatalitikus példákkal [71, 72]. Az első ilyen organokatalitikus kaszkád reakciót – tulajdonképpen a kutatási terület létrejötté előtt – a *(-)-huperzine A* (**102**) szintézisében használták [73]. Az átalakítás során egy cinkonidin (**62**) katalizálta Michael–aldol-reakcióban alakítják ki a huperzine (**102**) áthidalt gyűrűs rendszerét. A Michael-addíciós lépés értelmezésére Terashima és munkatársai a **103** ionos átmeneti állapotot javasolták, amely nagyban hasonlít a korábbi Wynberg-féle elképzelésre (14. ábra, **64**).



20. ábra. A *(-)-huperzine* előállítása [75]

Az azóta eltelt időben számos, szekunderamin-származék által katalizált tandem reakciót írtak le, amelyek segítségével kimagasló enantio- és diasztereoselektivitással állítottak elő gyűrűs vegyületeket és építettek ki egyszerre több kiralitáscentrumot [74–77]. Ezen reakciók közül kiemelkedik Enders és munkatársainak megoldása, amely jól mutatja az organokaszkád reakciók hatékonyságát komplex vegyületek szelektív előállításában [78]. A szintézisben egy Michael–Michael–aldol szekvencia során alakul ki a **109** gyűrűs termék, kiindulási vegyületként egy aldehid (**104**), egy α , β -telítetlen aldehid (**105**) és egy α , β -telítetlen nitrovegyület (**106**) szolgál, míg a katalizátor szerepét a **107** prolinol tölti be (21. ábra). A folyamat ún. auto-tandem katalízis, amelyben két különböző mechanizmusú katalitikus folyamat játszódik le, mindeközben a katalizátor ugyanaz a molekula [71, 72]. Ezt az átalakítást egy éna-

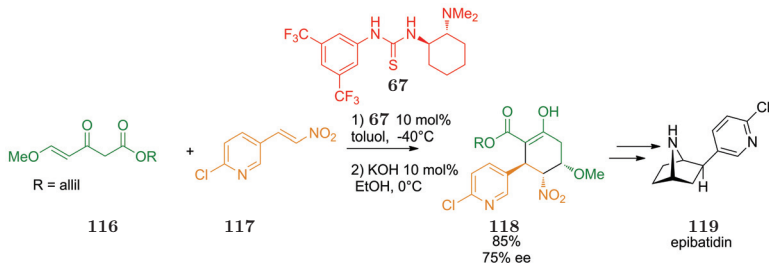
min, majd egy imínium, és végül egy újabb énamin katalízis láncolataként írhatjuk le. Látható, hogy a folyamatnak nagyon jó a diasztereo- és enantioszelektivitása; további előny, hogyha a **107** katalizátort az enantiomerpárjára (**93**) cserélték, akkor termékként várt módon a **109** ciklohexén származék **108** tükörképi párját kapták.



21. ábra. Organokatalitikus auto-tandem katalízis [78]

A nagyszámú amin katalizálta organokaskád reakció mellett alig találunk példát a bifunkcionális hidrogénhíddonor-katalizátorok alkalmazására e területen. Csupán Michael–Michael-addíciós organokaskád reakciókat írtak le [79–84], de ezen esetek jelentős részében is csak az első lépés végbemenetelét tapasztalták, és egy második katalizátor hozzáadása volt szükséges a sikeres kaskád reakciókhoz [85–90]. Azon átalakításokat, amelyekben két független katalizátor és katalitikus ciklus játszik szerepet, ortogonális tandem katalízisnek nevezzük. A második Michael-addíció nehézségét jól mutatja a Takemoto és munkatársai által kifejlesztett (–)-epibatidin-szintézis, amely során a két Michael-addícióból csak az első játszódott le a **67** bifunkcionális organokatalizátor hatására, a második lépéshez kifejezetten erősen bázisos kálium-hidroxid katalizátort kellett alkalmazni (22. ábra) [85, 86].

A bemutatott organokaskád reakciók jól illusztrálják a módszer előnyeit. Könnyen lehet így módon több sztereocentrumot egymás után szelektíven előllítani,



22. ábra. Az epibatidin szintézise bifunkcionális organokatalízissal

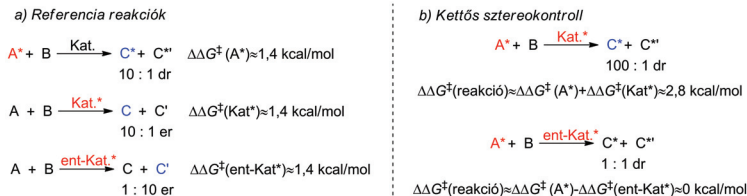
komplex terméket eredményező gyűrűzárási reakciókban. Az együst-eljárások egyúttal a feldolgozási lépések számának csökkentésével is segítik az ilyen bonyolultságú termékek jó hozammal történő előállítását. Mindezen gyakorlati hasznok mellett érdemes elméleti szempontból is megvizsgálni ezen átalakításokat, hogy értelmezni tudjuk, és a későbbiekben kihasználhassuk a szekvenciális reakciókban tapasztalható sajátosságokat, különös tekintettel arra, hogy bizonyos esetekben egyféle katalizátorral csak az első lépés játszódik le.

2.2.3. Kettős diasztereokontroll az organokatalízisben

Ha egy enantiotiszta szubsztrátot alakítunk át egy enantiotiszta katalizátorral, és eközben egy új kiralitáscentrum jön létre, akkor diasztereomer termékek képződnek. Az ilyen rendszerekben az egyes diasztereomerek képződését a szubsztrát (belső diasztereokontroll) és a katalizátor (külső diasztereokontroll) határozza meg. Ezen elemek erősíthetik vagy kiolthatják egymás hatását, illetve a körülményektől függően a belső vagy külső diasztereokontroll határozhatja meg a diasztereomerarányt a termékben. A katalizátor szabályozó hatása jobban érvényesülhet, ha a szubsztrátban a reakciócentrumtól messze található a meglévő kiralitáscentrum. Ellenben, ha a szubsztrátban a sztereocentrum és a reakciócentrum egymáshoz közel helyezkedik el, akár felül is írhatja a külső, a katalizátor által kifejtett hatást a belső diasztereokontroll. Ilyen helyzetekben a szelektivitás tervezése szempontjából az elvárt megoldás a katalizátor teljes, vagy majdnem teljes szabályozó hatása lenne, de az esetek többségében ez nem valósul meg maradéktalanul, hanem a szubsztrát és a katalizátor hatásának eredője adja meg a termékarányt [91–94].

A következő sematikus példa mutatja be, mit jelent a külső és belső szabályozás, hogyan befolyásolhatják ezen tényezők a szelektivitást (23. ábra). (A csillaggal jelölt

reaktánsok királisak és enantiotiszták, a felső vessző másik enantiomert vagy másik diasztereomert jelent.) A referenciareakciók megmutatják a királis szubsztráton

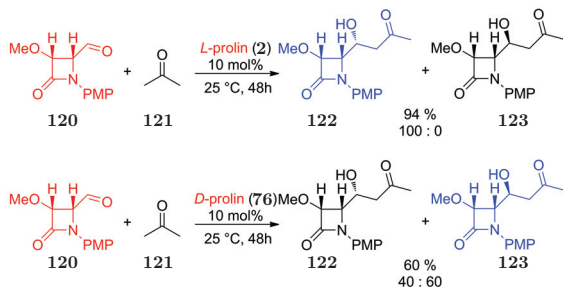


23. ábra. Külső és belső hatások a kettős diasztereokontrollban [91]

akirális katalizátorral végrehajtott, újabb kiralitáscentrumot eredményező reakció diasztereoselektivitását, illetve az akirális szubsztrát – királis katalizátor eset enantioszelektivitását. Ha ez utóbbi esetben a katalizátor helyett annak enantiomerje szerepel, a reakciókban a szelektivitás nagysága nem változik, de a termékarány megfordul. A referenciareakciókból kétféle kombinációt „képezhetünk”: a királis szubsztrát reagálhat a királis katalizátor jelenlétében, illetve annak enantiomer párjával. Ilyenkor a királis szubsztrát és a királis katalizátor is jelentős hatást gyakorol a folyamat szelektivitására, és e kettős hatás miatt hívják ezt a jelenséget *kettős diasztereokontroll*-nak. Az egyik esetben a katalizátor és szubsztrát szabályozó hatása felerősíti egymást, így kiváló diasztereoselektivitás érhető el, ezt az esetet nevezik „jó párnak” (matched pair). A másikban a két hatás ellentétes, így a diasztereoselektivitás gyakorlatilag megszűnik, ez az összeállítás a „rossz pár” (mismatched pair). Ebben az esetben az új kiralitáscentrum kiépülése során gyakorlatilag megszűnik a sztereoselektivitás, képletesen mondva „racém” termék képződik.

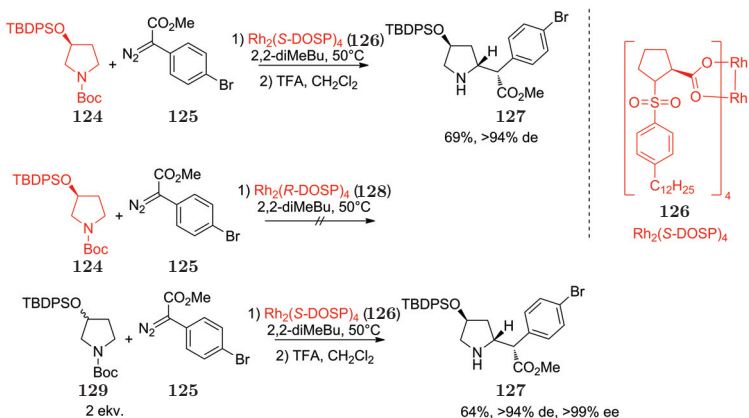
A kettős diasztereokontroll jelensége az organokatalízisben is megfigyelhető, például a 4-oxoazetidin-2-karbaldehid és különböző ketonok között lejátszódó, prolin katalizálta aldolreakció során [96]. A vizsgált reakcióban acetont (**121**) reagáltattak a **120** enantiotiszta oxoazetidin származékkal, a katalizátor pedig *L*-prolin (**2**), illetve *D*-prolin (**76**) volt (24. ábra). A kísérleti eredményekből egyértelműen látszik, hogy a **120** aldehid és az *L*-prolin (**2**) – erősítve egymás hatását – gyakorlatilag diasztereospecifikus átalakítást eredményez, tehát kizárólag a **122** aldol termék keletkezik. Ellenben a **120** kiindulási aldehid és a *D*-prolin (**76**) szabályozó hatása kioltja egymást, és közel 1:1 arányban keletkeznek a diasztereomer termékek (**122** és **122**).

A kettős diasztereokontroll további hatása, hogy nemcsak a diasztereoselektivitás változik, hanem nyilvánvalóan a reakciók sebessége is. Szélsőségesen erős belső



24. ábra. Kettős diasztereokontrollált organokatalitikus aldolreakció

diasztereokontroll esetén a reakció a jó szubsztrát–katalizátor párnál végbemegy, míg a rossz pár esetében nem játszódik le. Tehát az erős belső diasztereokontroll felülírja a katalizátor aktiváló hatását is. Egy ilyen esetre ad példát a fémorganikus katalízis területéről a **126** katalizátor segítségével végrehajtott aszimmetrikus C–H aktiválási reakció (25. ábra). Ezen átalakítás során a **124** *N*-védett 3-helyettesített pirrolidint szubsztituálták 2-es helyzetben. A megfelelő konfigurációjú katalizátor (**126**) segítségével a **127** szubsztituált termékhez jutottak, míg a tükörképi ligandumú katalizátor (**128**) esetében nem játszódott le a reakció. E kísérleti tapasztalatok alapján a **129** vegyület racém elegyének kinetikus rezolválását is megvalósították [95].

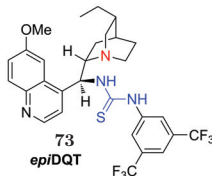


25. ábra. Kinetikailag gátolt, kettős diasztereokontrollált folyamat és kinetikus rezolválás

Érdemes megemlíteni, hogy az organokaskád reakciók megjelenése előtérbe hozta a kettős diasztereokontroll témakörét, ugyanis az első lépés során keletkező királis intermedier és a királis organokatalizátor kölcsönhatása meghatározó lehet a folyamat teljes szelektivitására. Bár a jelenséget a közelmúltban több, organokatalízissel foglalkozó közlemény is leírta, a szerzők nem ismerték fel, hogy a tapasztalatok a kettős diasztereokontrollal magyarázhatók [90, 97–99]. A fentebb vázolt irodalmi előzmények mutatják, hogy a kettős diasztereokontroll egy jól alkalmazható eszköz lehet az organokatalízis területén új diasztereoselektív reakciók fejlesztésében, illetve az eddigi, sokszor nehezen magyarázható kísérleti eredmények értelmezésében.

3. Célkitűzések

Az irodalmi előzmények, valamint a kutatócsoportunkban folyó eddigi organokatalitikus kutatások alapján céljaink a következők voltak. Egyrészt az általunk korábban kifejlesztett **73** *epi*kinin¹ alapú organokatalizátor [57] működését kívántuk jobban megismerni, illetve előállítani annak különböző változatait, majd alkalmazni ezeket organokatalitikus reakciókban. A változtatások alapvetően a katalitikus zsebben leginkább szerepet játszó tercier aminrészlet bázicitásának, illetve a tiokarbamid részlet savasságának befolyásolását célozták. A katalizátor működésének megismeréséhez elengedhetetlen a katalizátor pontos szerkezetének, illetve oldatfázisban lévő konformeregyensúlyainak vizsgálata. E vizsgálatok egyik fontos „alanya” a tiokarbamid részlet, amelynek NMR segítségével történő tanulmányozása mérés technikailag nem túl egyszerű. Ezért célul tűztük ki egy olyan katalizátor szintézisét, amelyben a tiokarbamid részlet egyik nitrogénjét izotópjelöléssel láttuk el, ezáltal könnyítve meg a szerkezet és a konformerek vizsgálatát.



26. ábra. A kinin alapú bifunkcionális organokatalizátor

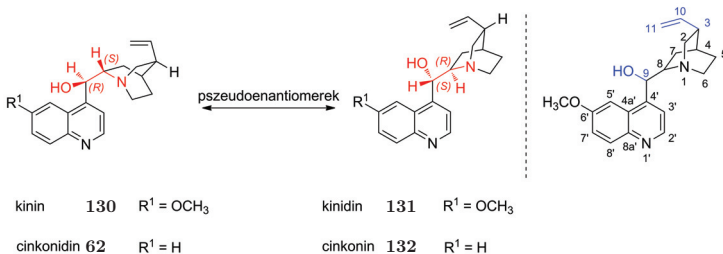
Másrészt kutatásaink célja a kifejlesztett katalizátor alkalmazási körének organokaskád reakciókra történő kiterjesztése volt. Ezen a területen a bifunkcionális organokatalizátorok használata nem túl elterjedt, és ennek okait is részletesen meg akartuk vizsgálni. Mivel e vegyületsalád kiemelkedően nagy enantioszelektivitást biztosít számos egyszerű organokatalitikus reakcióban, így reméltük, hogy jó eredményeket érhetünk el komplex molekulák szelektív előállításában is. A több kiralitáscentrum kiépülése során tanulmányozni kívántuk a diasztereoselektivitást, illetve az azt befolyásoló tényezőket. Alapvető kérdésünk az volt, hogy ezen katalitikus reakciónál számolni kell-e a dupla diasztereokontroll jelenségével, és ha igen, akkor a katalizátor vagy a szubsztrátmolekula befolyásoló hatása a jelentősebb.

¹ Az *epi* előtag minden esetben a 9-es pozícióban történt konfigurációváltozást jelenti.

4. Eredmények

4.1. Bifunkcionális organokatalizátorok fejlesztése

Kutatócsoportunkban korábban kifejlesztettünk egy új, bifunkcionális, cinkona-alkaloid alapú organokatalizátort (**73**) [57,66]. Jelen doktori disszertáció egyik célja ezen katalizátormolekula működésének jobb megismerése. Ennek érdekében először áttekintjük a korábbi fejlesztés céljait és lépéseit. A molekula egyrészt az alkaloidból származó Brønsted-bázisos tercier aminrészletet, másrészt az alapváz módosításával beépített, Lewis-savas, jobb szubsztrátpozicionálást lehetővé tevő ketós hidrogénhid-donor tiokarbamid csoportot tartalmaz [57]. A cinkona-alkaloidokra azért esett a választás, mert stabilak, és szerkezetük számos módosítási lehetőséget nyújt, ami kifejezetten előnyös különböző katalizátorok előállításához, illetve finomhangolásához. Ráadásul a természetben előfordulnak, és egyéb felhasználásaik miatt nagy mennyiségben nyerik ki őket – például a kinint, a tonik fő ízanyagát évente több ezer tonnás mennyiségben vonják ki a kínafa kérgéből –, így megújuló forrásból származó, viszonylag olcsó katalizátor-alapanyagok. Különösen előnyös, hogy több sztereoisomerük² is izolálható a kínafából, tehát ellentétes enantiomerek szelektív előállításához is alkalmazhatók (27. ábra) [100,101].

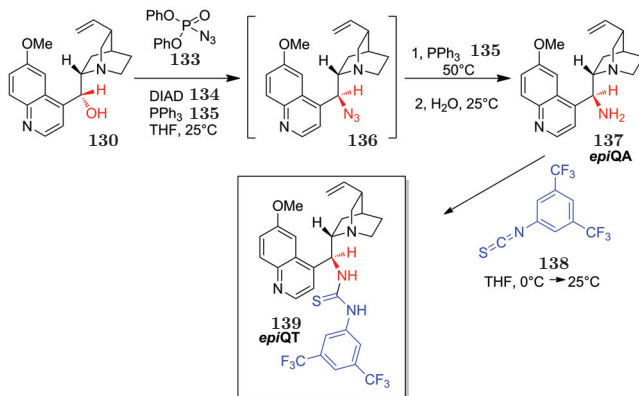


27. ábra. A főbb cinkona alkaloidok és az alapváz számozása

A nemrégiben általunk kifejlesztett cinkona-alapú bifunkcionális katalizátorokban a Lewis-savas funkció beépítését a hidroxilcsoport tiokarbamidra történő cseréjével oldottuk meg [57]. A vegyület szintéziséhez először az alap alkaloida 9-es pozíciójában végrehajtottunk egy Mitsunobu-reakciót, amely során azid nukleofillel S_N2 reakcióban lecseréltük a hidroxilcsoportot. Ezután az azidcsoport Staudinger-reakciójával képeztük a megfelelő aminet, amelyet megtisztítva, a megfelelő izotiocar-

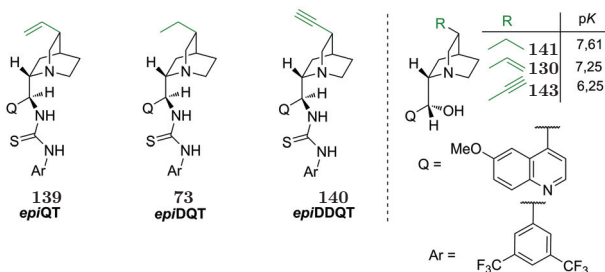
²Ezek számos esetben ún. *pseudoenantiomerek*, azaz olyan diasztereomerek, ahol a katalitikusan aktív részlete a molekulának enantiomer viszonyban van egymással.

nátokkal reagáltatva jutottunk a katalizátormolekulákhoz. Ezeket az átalakításokat mutatja a kininből (**130**) kiindulva a 28. ábra. A jelen doktori munka keretében



28. ábra. A **139** katalizátor előállítása kininből

a katalitikus zseb tulajdonságainak finomhangolását célzó szisztematikus vizsgálatokat kívántuk folytatni, illetve kiterjeszteni ezeket a kinuklidin bázicitásán túl a tiokarbamid részlet savasságára is. A bázicitás hatásának vizsgálatánál a szakirodalomból ismert tapasztalatra támaszkodtunk, miszerint a cinkona-alkaloidok kinuklidin nitrogénjének bázicitását jelentősen befolyásolja a 3-as pozícióban található szubsztituens [102] (29. ábra). E szubsztituensek elég távol helyezkednek el a katalitikusan aktív résztől, ezért ebben a pozícióban történő változtatásokkal kívántuk finomhangolni az aktivitást, a katalitikus zseb tényleges megváltoztatása nélkül. A



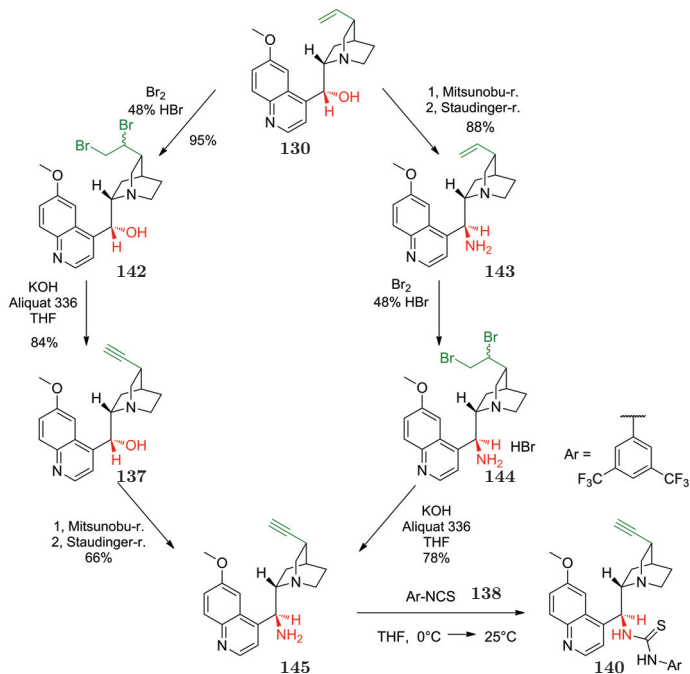
29. ábra. 3-as pozícióban szubsztituált kininszármazékok és katalizátorok

bázicítás változtatásának hatásait megvizsgálandó előállítottuk a **73** 10,11-dihidro-*epi*kinin és a **140** 10,11-didehidro-*epi*kinin alapú bifunkcionális katalizátorokat is. A feltett oldalláncot tartalmazó **73** katalizátor szintézise annyiban különbözik a 28. ábrán bemutatott reakciósortól, hogy kiindulási anyagként a kininből (**130**) katalitikus hidrogénezéssel előállított 10,11-dihidrokinint (**141**) használtuk. A **140** hármas kötést tartalmazó katalizátor szintézise már jelentős szintetikus kihívás, korábban az ehhez szükséges 10,11-didehidrokinint (**143**) a szakirodalomból ismert eljárásnak megfelelően két lépéses szintézisben állítottuk elő kininből (**130**): először brómaddíciót hajtottunk végre a kettős kötésre, majd kétszeres hidrogén-bromid eliminációval alakítottuk ki a hármas kötést tartalmazó terméket [103]. Azóta egy több módosított tartalmazó szintézis is megjelent a szakirodalomban, amely méretnövelhető eljárást kívánt nyújtani a click-kémia segítségével funkcionálizálható, hármas kötést tartalmazó kininszármazék szintézisére [104]. Az addíciós reakció azonban ezen eljárás során is halogénezett oldószerben (szén-tetrakloridban, illetve diklórmétánban) történt; ilyen körülmények között a cinkona-alkaloidok brómmal képzett addíciós és koordinációs vegyületei [105] az oldatból kiváltak, és ezáltal nagy mértékben romlott a folyamat megismételhetősége, illetve a méretnövelés is nehézségeket okozott. A második, eliminációs lépés megismételhetősége hasonlóan rossz volt, valószínűleg a brómozott cinkonaszármazék változó összetételével magyarázható e tapasztalat.

A jelen doktori munka keretében a katalitikus zseb tulajdonságainak finomhangolását célzó szisztematikus vizsgálatokat kívántuk folytatni, illetve kiterjeszteni ezeket a kinuklidin bázicításán túl a tiokarbamid részlet savasságára is. A szükséges katalizátorok előállítása érdekében, a fenti nehézségek nyomán először is úgy döntöttünk, hogy jól reprodukálható, méretnövelhető 10,11-didehidrokinin előállítási módot dolgozunk ki.

A 10,11-didehidrokinin (**143** előállításának első lépésében, a brómozási reakcióban a problémát a bázikus nitrogénatom jelenléte, az ebből fakadó komplexképződés jelentette. A komplexképződés viaszosorítását a nitrogénatom protonálásával oldottuk meg. Az elektrofil addíciós reakció miatt a savmaradékionnak bromidionnak kellett lennie, hogy elkerüljük a vegyes addíciós termékek képződését. Ezért a brómozási reakciót 48%-os vizes HBr-oldatban hajtottuk végre (30. ábra). Az ily módon előállított, brómozott cinkonaszármazékokat jó termeléssel tudtuk az irodalmi körülmények között eliminációs reakcióban a **143** vegyületté alakítani. A katalizátorszintézis következő lépésében, az aminelőállítás esetében is volt még tere az optimalizációnak, ugyanis a **143** megváltozott bázicítású kininszármazékkal a Mitsunobu-reakció nem játszódott le jó konverzióval, és a tisztítási eljárás is nehézkes volt. Ezen kísérleti tapasztalatok alapján úgy döntöttünk, hogy az addíciós-eliminációs lépéseket felcse-

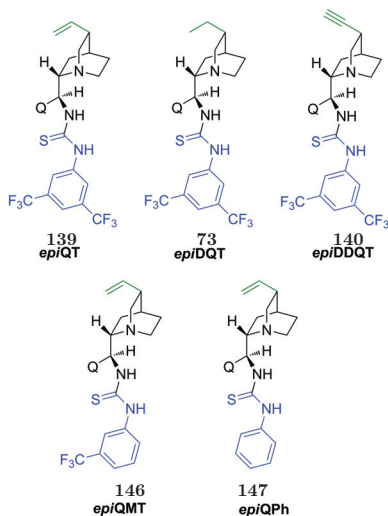
réljük a Mitsunobu-reakcióval, tehát a **137** *epi*aminon alakítjuk ki a hármas kötéses oldalláncot. Ezzel a sorrendcserevel a teljes hozamot 55%-ról sikerült 69%-ra növelni. Összességében egy több, mint tíz grammos tételben is használható, könnyen reprodukálható eljáráshoz jutottunk a **145** vegyület előállítására. Az így kapott anyagot a fent ismertetett eljárással alakítottuk tovább a **140** katalizátormolekulává.



30. ábra. 3-as pozícióban acetilén csoporttal szubsztituált kininszármazékok előállítása

A katalizátor vizsgálatának további aspektusa, amint említettük, a Lewis-savasság hatásának tanulmányozása. Ezt különféle tiokarbamid részletek beépítésével, nevezetesen, a trifluormetil csoportok számának változtatásával kívántuk végrehajtani. A tiokarbamid részlet Lewis-savasságát ugyanis csökkenti, ha a kapcsolódó csoportok elektronszívó hatása csökken. Ezért az erősen elektronszívó bis(3,5-trifluormetil)fenil csoport helyett először 3-trifluormetil-fenil csoportot, majd magában fenilcsoportot tartalmazó izotiocianátok alkalmazásával szintetizáltunk katalizátorokat.

A különböző sav- és báziserősségű katalizátorok a 31. ábrán láthatók. Feltételeztük, hogy a katalizátorok bázicitása a megfelelő alap alkaloidokkal megegyezően változik, azaz a pK értékek a 3-as helyzetben lévő oldallánc szén-szén-kötésének telítettségével növekednek.



31. ábra. Különféle bázicitású, illetve Lewis-savasságú organokatalizátorok

A kifejlesztett katalizátorokat korábban először a kalcion (36) és nitrometán (37) között lejátszódó Michael-addícióban alkalmaztuk, ezért a továbbiakban is az e reakcióban mutatott katalitikus teljesítmény (mind a hozam, mind az enantioszelektivitás területén) képezte az összehasonlítások alapját. A következő, 1. táblázat foglalja össze az elért eredményeket; referenciaként a természetes kinin (130) aktivitását is feltüntettük.

sorszám	katalizátor	t (h)	termelés (%)	% ee
1	kinin (130)	99	4	42 (S)
2	<i>epi</i> QT (139)	99	71	95 (R)
3	<i>epi</i> DQT (73)	99	93	96 (R)
4	<i>epi</i> DDQT (140)	99	5	93 (R)
5	<i>epi</i> QMT (146)	99	26	97 (R)
6	<i>epi</i> QPh (147)	99	7	92 (R)

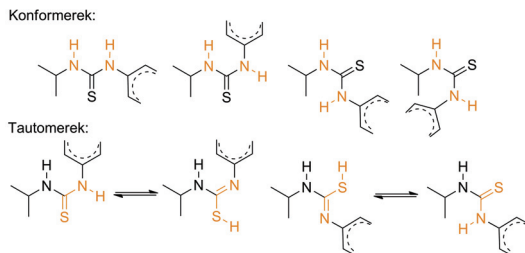
1. táblázat. Az előállított katalizátorok teljesítménye aszimmetrikus Michael-addícióban

A vizsgálatok alapján megállapíthatjuk, hogy a kinin (**130**) hidroxilcsoportját tiokarbamidrészletre cserélve, ezzel növelve a katalizátor Lewis-savas karakterét és a hidrogénkötés-donorok számát, nő a reaktivitás és az enantioszelektivitás (1. táblázat 1., 2.). A korábbi eredményekkel összhangban, a kinuklidin tercier nitrogénjének bázicitását az oldallánc telítettségének változtatásával befolyásolva (1. táblázat 2., 3., 4.) azt tapasztaltuk, hogy a legbázikusabb, telített katalizátor a legjobb (*epi*DQT, **73**), míg a bázicitás csökkenésével csökken a hozam, de az enantioszelektivitás minden esetben kiemelkedő.

A tiokarbamid részlet savasságát – a trifluormetil csoportok számának csökkenésével – mérsékelve a reaktivitás csökkenése volt figyelhető meg, de ugyanúgy, mint az előző esetben a sztereoszelektivitás megmaradt (1. táblázat 2., 5., 6.). Ezen vizsgálatok alapján megállapíthatjuk, hogy az általunk kifejlesztett katalizátorcsalád a fenti Michael-addícióban legjobban alkalmazható képviselője a **73** (*epi*DQT) katalizátor. A katalitikus zsebben található sav–bázis funkciók erősségének módosítása a vizsgált reakcióban csak a reaktivitást befolyásolja, a reakció sztereoszelektivitását nem.

4.2. A katalizátor szerkezetvizsgálata

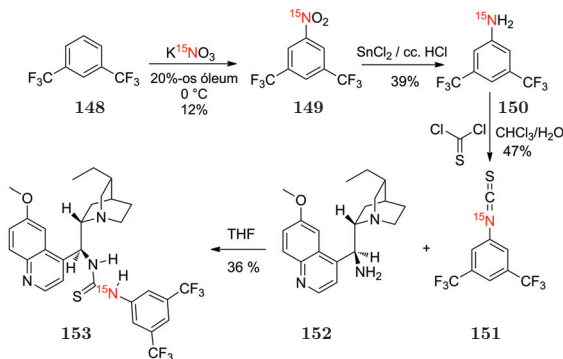
Mivel a **73** egyik szubsztráttal sem képzett kimutatható komplexet az IR és NMR vizsgálatok szerint, így figyelmünk a katalizátor oldatfázisú szerkezetére terelődött. A katalizátor konformációs tulajdonságainak oldatfázisú vizsgálataihoz az NMR spektroszkópia nyújtja a legmegfelelőbb eszközt. A tiokarbamid részlet mégis több problémát vet fel ezen módszer esetében is. Az alapvető kérdés a Lewis-savas részlet szerkezetére vonatkozik, nevezetesen, hogy milyen konformációban és milyen tautomer formában található a bifunkcionális katalizátorok oldatában (32. ábra) [106]. A



32. ábra. A tiokarbamid részlet néhány lehetséges konformere és tautomere

kérdések megválaszolását megkönnyíti a tiokarbamid részlet két nitrogénjének meg-

különböztetése, aminek a legegyszerűbb módja, ha az egyik nitrogént ^{15}N izotópra cseréljük. A **73** (*epiDQT*) katalizátormolekula szerkezetét tekintve azt érdemes megvizsgálni, hogy a Lewis-savas részlet melyik nitrogénatomját tudjuk biztosabban és szintetikusán egyszerűbben izotópjelöltté tenni. Ehhez figyelembe kell venni, hogy a reakcióink során alkalmazott vagy alkalmazható reagensek közül melyekből kapható kereskedelmi forgalomban ^{15}N izotóppal dúsított változat. A legkézenfekvőbb a nátrium-azid lenne, segítségével jelölt *epi*kininamint állíthatnánk elő. Az eljárás nehézségét azonban nemcsak az azidsavas szubsztitúciós átalakítás közepes hozama jelenti [107], hanem az is, hogy a jelölt reagensmolekulában csak egy darab ^{15}N -atom található az egyik szélső pozícióban. Így hozzávetőlegesen a keletkező *epi*kininamin molekulák felében alakulhat csak ki C^{15}N kötés, míg a többi jelzett atom a Staudinger-reakció során keletkező nitrogéngázzal távozik. Emiatt tehát úgy döntöttünk, hogy az izotópjelölést a katalizátor másik nitrogénjén hajtjuk végre, és ennek érdekében izotópjelölt 3,5-bisz(trifluorometil)izotiocianátot állítunk elő. Ehhez a kereskedelmi forgalomban használt K^{15}NO_3 -t használtunk, amellyel első lépésben az 1,3-bisz(trifluorometil)benzolt (**148**) oleumos közegben nitráltuk, majd az így kapott **149** nitrovegyületet redukáltuk a **150** anilinné. Ebből az elektronhiányos anilinnél (**150**) tiofoszgén segítségével képeztük a **151** izotiocianátot. Az így kapott, ^{15}N izotóppal jelzett **151** izotiocianátot a már ismert módon reagáltattuk tovább, és jutottunk el a **153** katalizátormolekulához (33. ábra).



33. ábra. ^{15}N -jelzett katalizátor szintézise

Felhasználva a **153** izotópjelölt, illetve normál izotóppösszetételű katalizátorokat, az NMR spektroszkópai csoporttal együttműködve részletes szerkezetvizsgálatra került sor a molekulacsalád által előnyben részesített oldatbeli szerkezet meghatáro-

ma) a tiokarbamid részlet két konformációt is felvehet, de a hidrogénhíd-kötésekben résztvevő hidrogénatom minden esetben a nitrogénatomhoz és nem a kénatomhoz kapcsolódik, tehát a tautomer egyensúly a tioamidszerű és nem a tioiminohidrinszerű szerkezet irányába van eltolva.

4.3. Bifunkcionális organokatalizátorok alkalmazása csatolt reakciókban

Az organokatalizátorok fejlesztése és vizsgálata önmagában is fontos feladat, de alkalmazásuk további kihívásokat tartogat a komplex molekulák szintézisében is. A változatos és bonyolult kismolekulák előállítása segíthet megoldani az új és ismert betegségek kezelésében, gyógyításában jelentkező nehézségeket. A komplexitás növelésével, amelynek egyik legkézenfekvőbb módja további kiralitáscentrumok beépítése, a gyógyszermolekulák ugyanis egyre hatékonyabbá és szelektívebbé tehetők. Az erre ismert módszerek közül kiemelkedik az organokatalitikus megközelítés, mivel ún. organokaszkádk reakciók segítségével összetett molekulák, illetve ezekből nagy diverzitással rendelkező vegyületkönyvtárak állíthatók elő. Ezt a megközelítést alkalmazva egyszerű kiindulási anyagokból, megfelelő tervezés után, egymással komplementer organokatalizátorok felhasználásával több királis centrum és kötés alakítható ki egymás után, illetve egyszerre.

4.3.1. Michael–Michael–Henry iteratív organokatalitikus reakciók

Ezen az úton elindulva kutatócsoportunk új Michael–Michael-kaszkádk reakciókat próbált megvalósítani, amelyekben az általunk kifejlesztett **73** bifunkcionális organokatalizátort kívántuk felhasználni. Azonban, amint azt már a bevezetésben tárgyaltuk a bifunkcionális organokatalizátorok alkalmazása organokaszkádk reakciókban nem elterjedt, ezek szerint problémát jelent a második lépés kivitelezése. Ezzel analóg helyzet, hogy sem mások, sem a mi kutatócsoportunk nem tapasztalt organokatalitikus Michael-reakciók során kétszeres addíciót, például a nitrometán–kalkon addukt (**39**) nem reagált még egy kalkonnal (**36**).

A második Michael-addíció problémájának megértése érdekében gyűrűzárást próbáltunk kiváltani az izolálta **39** Michael-addukttal és a legerősebb elektrofillel, a nitrosztirollal (**65**). A reakciót egy hétig folytatva gyűrűzárt termék képződését nem tapasztaltuk (35. ábra). Felvetődött annak lehetősége, hogy ennek az inaktivitás-



35. ábra. Sikertelen gyűrűzárás a **73** katalizátorral

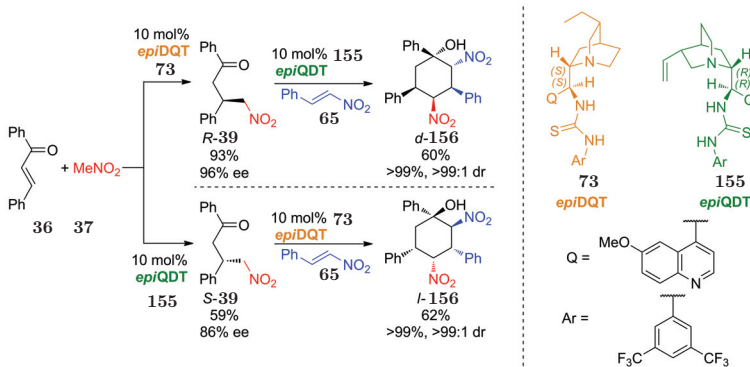
nak, valamilyen sztérikus vagy elektronikus oka lehet, ennek ellenére feltételeztük,

hogy a jelenség kör mögött a kettős diasztereokontroll szélsőséges esete; a szubszt-rát általa meghatározott, a katalizátor aktivitását felülíró, erős szabályozás állhat. Ezen feltételezés úgy bizonyítható, hogy egy megfelelő szekvenciális reakciósor má-sodik lépésében az első katalizátor enantiomerjét alkalmazzuk, mivel az elv szerint ebben az esetben a jó párnak kell lenni és a folyamat lejátszódhat.

A cinkona-alkaloidok esetében sajnos nem hozzáférhetők a természetes vegyüle-tek enantiomer párijai. Korábbi tapasztalataink szerint azonban egyszerű Michael-addíciós reakciókban a pseudoenantiomer katalizátorok is [például a **139** (*epiQT*), és a **155** (*epiQDT*)] nagyon hasonló aktivitást, és a várt ellentétes sztereoselektivi-tást mutatták, ezért kísérleteinkben „igazi” enantiomer helyett a pseudoenantiomer katalizátort alkalmaztuk a második lépésben. Így a fenti gondolatmenet igazolására a következő kísérletsorozatot végeztük el: izoláltuk a **73** (*epiDQT*) katalizátorral előállított *R*-**39** adduktot, majd tovább reagáltattuk egy új elektrofillel, a nitroszti-rolral (**65**) újra a **73** katalizátor jelenlétében. Ekkor nem kaptunk terméket a reakci-óban (35. ábra). Ezután a reakciósort megismételtük, de a második lépéshez a **155** (*epiQDT*) katalizátort alkalmaztuk, amelynél a katalitikus zseb tükörképe az elő-zőének (36. ábra). Ekkor az öt kiralitáscentrumot tartalmazó **156** terméket kaptuk, amelynek képződése formálisan egy Michael- és egy Henry-reakcióval magyarázha-tó. Fontos kiemelni, hogy a lehetséges tizenhat diasztereomer közül szinte kizárólag (>99:1) csak egy izomer³ keletkezett, amely ráadásul nem a termodinamikailag leg-kedvezőbb. Ezek a kísérleti tapasztalatok alátámasztják feltételezéseinket és egyben rámutatnak arra, hogy a bifunkcionális organokatalízisben a kettős diasztereokont-roll egy szélsőséges esete is könnyen előfordulhat.

A sikeres előkísérlet után megvizsgáltuk a reakciókörülményeknek a Michael–Michael–Henry szekvenciális reakció gyűrűzárási lépésére gyakorolt hatását (2. tábl-lázat). Azt tapasztaltuk, hogy – a bifunkcionális organokatalitikus reakciókra jel-lemzően – apoláris oldószerekben jobb hozam volt elérhető, ellenben a folyamatok sztereoselektivitását lényegesen nem befolyásolta az oldószer (2. táblázat, 1–4.). A katalizátor kötőzsebében található tercier amincsoport bázicitásának csökkenésével is csak a kitermelés csökkent, míg az enantiomerfelesleg nem változott (2. táblázat, 4–6.). A reakció során nitrosztirol polimer kiválását tapasztaltuk, ezért a magasabb hozam eléréséhez 2 ekvivalenst alkalmaztunk az elektrofilből (2. táblázat, 7.). A ka-talizátor mennyiségének csökkentése nem okozott jelentős változást az enantioszelek-tivitásban, a konverzió a várakozásoknak megfelelően csökkent (2. táblázat, 8., 9.). Ezután azt vizsgáltuk meg, hogy esetleges asszociációs folyamatok csökkenthetik-e

³A **156** ciklohexán származék pontos térszerkezetét röntgenkristallográfiai módszerrel határo-ztuk meg.



36. ábra. Organokatalitikus szekvenciális gyűrűzárás

a reakció hozamát. Ehhez kétszeresére hígítottuk a reakcióelegyet, de jelentős változást így sem tapasztaltunk (2. táblázat, 10.). A reakció végbemeneteléhez szükség van a bifunkcionális aktiválásra, melyet egy olyan kísérlettel bizonyítottunk, ahol csak báziskatalizisre volt lehetőség; ilyenkor nem képződött a gyűrűzárt termék (2. táblázat, 11.), viszont a **157** akirális, bifunkcionális katalizátorral igen (2. táblázat, 12.). Érdekes, hogy ennél a flexibilisebb katalitikus zsebbel rendelkező **157** katalizátornál a diasztereomerarány csak csekély mértékben romlott (91:7:2) a cinkona alapú katalizátorok esetében tapasztalhatóhoz képest (>99:1).

A megfelelő reakciókörülmények kiválasztása után számos különböző α,β -telítetlen nitrovegyülettel és kalkonszármazék nitrometán adduktjával vizsgáltuk a reakció kiterjesztheségét, és ezen változtatások segítségével próbáltuk megismerni a reakciót befolyásoló elektronikus és szterikus hatásokat (37. ábra). A különböző nitroolefinekkel történő reakciókból kiderült, hogy a nem aromás oldalláncok esetében (**d-163**), illetve ha az aromás oldallánc *ortho*-pozícióban tartalmaz szubsztituentet (**d-164**), a reakció nem játszódik le. Tapasztalataink alapján a többi α,β -telítetlen aromás, illetve heteroaromás (**d-162**) nitrovegyület alkalmas a reakció végrehajtására. A különböző elektronszívó és -küldő csoportok a hozamot ugyan kisebb mértékben befolyásolják, de a diasztereo- és enantioselectivitást nem változtatják meg (**d-158–d-162**).

A különböző kalkonadduktok esetében is megállapítható, hogy alifás származék esetében nem kapunk terméket (**d-168**, **d-169**). Ha szén–szén kettős kötésen keresztül konjugált aromás gyűrűt tartalmazott a szubsztrát, akkor a reakcióban, bár

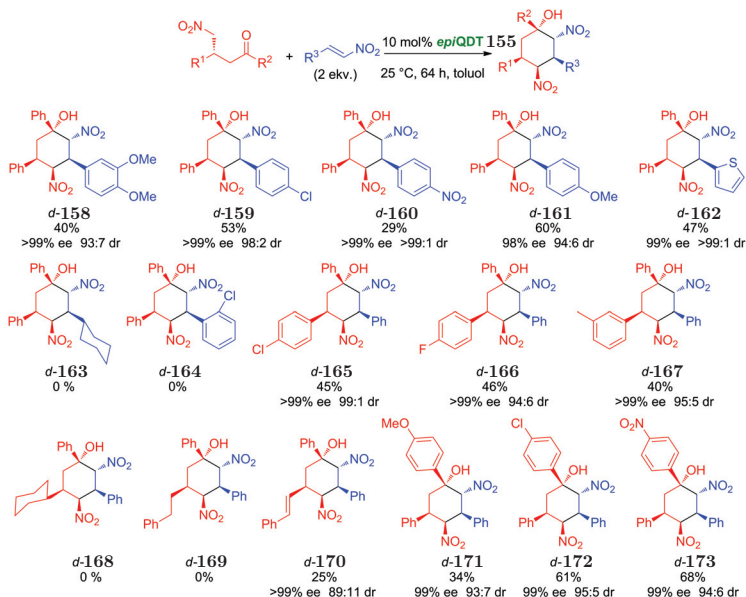
<p>Reaction scheme: S-39 + 65 $\xrightarrow{25^\circ\text{C}, 64\text{ h}}$ l-156. Structure of 157 is also shown.</p>						
sorszám	katalizátor	kat. menny.	oldószer	65 ekv.	termelés (%)	% ee
1	<i>epi</i> QT(139)	10%	CH ₂ Cl ₂	1	46	95
2	<i>epi</i> QT(139)	10%	CH ₃ CN	1	16	96
3	<i>epi</i> QT(139)	10%	Et ₂ O	1	42	98
4	<i>epi</i> QT(139)	10%	toluol	1	54	>99
5	<i>epi</i> DQT(73)	10%	toluol	1	62	>99
6	<i>epi</i> DDQT(140)	10%	toluol	1	36	>99
7	<i>epi</i> DQT(73)	10%	toluol	2	73	>99
8	<i>epi</i> DQT(73)	1%	toluol	2	48	>99
9	<i>epi</i> DQT(73)	5%	toluol	2	76	>99
10 ^a	<i>epi</i> DQT(73)	10%	toluol	2	76	>99
11	TEA	10%	toluol	2	–	
12	157	10%	toluol	2	19	93

^a A reakciót kétszeres hígításban vizsgáltuk

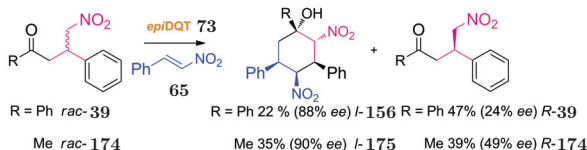
2. táblázat. A Michael-Henry-reakció körülményeinek vizsgálata

alacsonyabb hozammal és nem olyan kiemelkedő diasztereoselektivitással, de keletkezett a *d*-170 ciklohexán származék. Ugyanakkor az elektronküldő és -szívó, az aromás gyűrűn *para*- és *meta*-helyzetben lévő szubsztituensek csak a termelést befolyásolták, de a szelektivitást nem csökkentették (*d*-165–*d*-167, *d*-171–*d*-173). Az alifás oldalláncot tartalmazó vegyületek inaktivitását azzal magyarázhatjuk, hogy a reakció létrejöttében (legyen ez a szubsztrátok felismerése, bekötődése vagy maga a C–C kötés kialakulása) fontos szerepet kapnak a szubsztrát és a katalizátor között kialakuló π – π -kölsönhatások is.

Nyilvánvaló a belső, azaz szubsztrát kontorollált organokatalitikus reakciókat nem csupán szekvenciális reakciósorokban, hanem kinetikus rezolválásban is ki lehet aknázni. Egy ilyen rezolválási eljárás akkor különösen előnyös, ha olyan kiindulási anyagokat választunk szét enantiomerjeikre, melyek közvetlenül nem állíthatók elő enantioszelektíven. A fenti okok miatt egy olyan kinetikus rezolválási modell-rendszert terveztünk, amelyben a racém 39 adduktot, illetve a benzilidénaceton és nitrometán 174 addíciós termékének racém elegyét reagáltatjuk nitrosztirollal (65) a 73 bifunkcionális organokatalizátor (*epi*DQT) jelenlétében (38. ábra). Mindkét esetben sikeres volt a kinetikus rezolválás, hiszen kiváló enantio- és diasztereoselektivitással jutottunk a gyűrűzárt termékekhez (*l*-156, *l*-175), ezzel párhuzamosan a



37. ábra. Organokatalitikus szekvenciális gyűrűzárás kiterjesztése



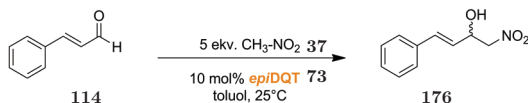
38. ábra. Organokatalitikus kinetikus rezolválás

viisszamaradó kiindulási anyagok enantiomerfeleslege is növekedett. Az eljárás szintetikus értékét csökkenti az alacsony hozam, azonban jól példázza a speciális, kettős diasztereokontrollált organokatalitikus átalakítások egy lehetséges alkalmazási körét.

4.3.2. Michael–Michael–aldol iteratív organokatalitikus reakciók

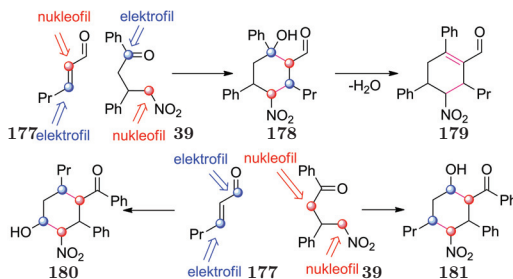
A fenti sikeres kísérleti eredmények további kiterjesztését céloztuk meg azzal, hogy a Michael–Henry gyűrűzárásai reakcióban erős elektrofilként alkalmazott α, β -telítetlen nitrogyületek helyett gyengébb, de hasonló viselkedésű reaktánst keressünk. Az

irodalmi előzmények alapján [111] választásunk az α , β -telítetlen aldehidekre – jelen esetben az *E*-hex-2-énalra (**177**) – esett. Ezt a vegyületcsaládot organokatalitikusan eddig csak imíniumkatalízis segítségével vitték reakcióba, ezért külön érdekességet jelent a bifunkcionális aktiválás lehetősége. A reagens szerkezet azonban előrevetítette, hogy a nitrosztírolhoz (**65**) képest többféle termék képződésére lehet számítani (kemoszelektivitás), amennyiben a reakció egyáltalán végbe megy. Ráadásul korábbi tapasztalataink szerint a fahéjaldehid (**114**) és nitrometán (**37**) között a **73** bifunkcionális organokatalizátor jelenlétében lejátszódó reakciója során nem Michael-termék, hanem a racém a **176** Henry-addukt képződött (39) [66]. Ha a jelen reakció az elő-



39. ábra. A racém Henry-addukt képződése

zőkben részletesen tárgyalt Michael–Henry-reakciósor szerint játszódna le, azaz a kalkan-nitrometán-addukt (**39**) először nukleofilként, majd elektrofilként lépne reakcióba, akkor a telítetlen **177** aldehidből a **178** terméket kapnánk, amely könnyen veszíthet vizet, és így a **179** ciklohexénhez jutnánk (40. ábra). Az α , β -telítetlen

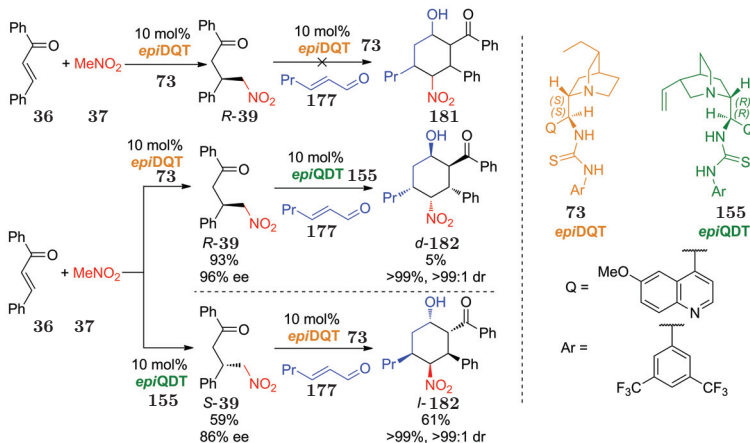


40. ábra. Az *E*-hex-2-énal (**177**) lehetséges gyűrűzárási reakciói

aldehidek ugyanakkor magukban hordozzák a lehetőséget arra is, hogy kétszeres elektrofilként reagáljanak a kétszeres nukleofil szerepét betöltő **39** addukttal. Ebben az esetben a gyűrűzárás megtörténhet „fej-fej”, illetve „fej-láb” illeszkedéssel is, amely rendre a **180**, illetve a **181** ciklohexán származékokat eredményezné.

Kísérleteink során a **177** aldehid segítségével végrehajtható gyűrűzárási reakciókban annak kétszeres elektrofilként való viselkedését, és a „fej-láb” illeszkedést, azaz

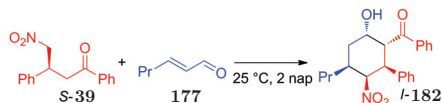
a **181** szerkezetű vegyületek képződését tapasztaltuk. Itt is megfigyelhető volt a ket-tős diasztereokontroll jelensége; a Michael–Michael–aldol szekvencia során mindkét lépésben ugyanazon katalizátor alkalmazása nem vezetett a **181** ciklohexán származék keletkezéséhez, míg katalizátorcsere esetén jó szelektivitással nyertük a négy új kiralitáscentrumot tartalmazó **182** vegyületet (41. ábra). Érdekes tapasztalat,



41. ábra. Michael–Michael–aldol szekvenciális gyűrűzárás

hogy a katalizátorok alkalmazási sorrendjét felcserélve (**155** után a **73** helyett **73** után a **155**) jelentős különbség volt a hozamokban, de a kiváló enantio- és diasztereoselektivitás mindkét esetre jellemző volt. Ez a jelenség magyarázható azzal, hogy a szelektivitás szempontjából fontos a kötőzseb szerkezete a két katalizátorban tökéletes enantiomer viszonyban van, viszont a teljes katalizátort tekintve már csak diasztereomerekről beszélhetünk, amelyek tulajdonságai és aktivitása ebben az esetben jelentősen különbözhetnek egymástól.

A sikeres gyűrűzárási előkísérlet után megvizsgáltuk a reakciókörülmények változtatásának hatásait (3. táblázat). A különböző oldószerek hatása megegyezik a korábban ismertetettekkel; a hidrogénhíd-kötések kialakítására alkalmas metanolban nem játszódik le katalitikus folyamat, míg az apoláris oldószerek jó hozamot mutatnak, a szelektivitást azonban egyik oldószere sem befolyásolja (3. táblázat, 1–5.). A további reakciókhoz választásunk azért esett a kloroformra a toluollal szemben, a valamivel kisebb hozam ellenére, mert a kloroformban jobb a reaktánsok oldhatósága, így töményebb oldatok készíthetők. Ez előnyösnek bizonyult: a reakcióelegy

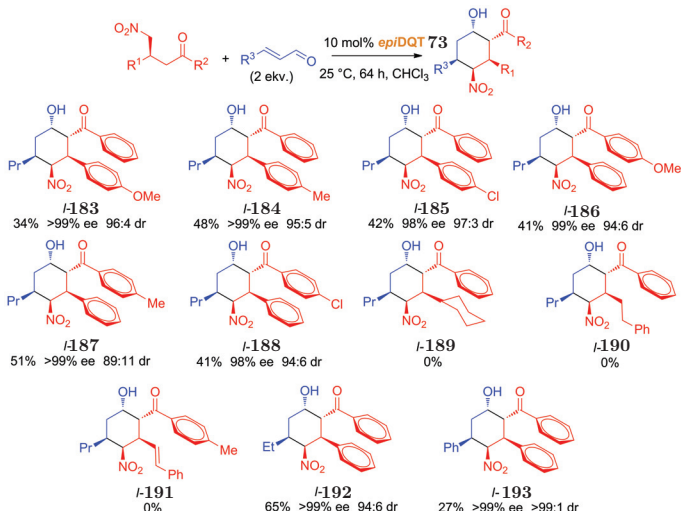


sorszám	katalizátor	kat. menny.	oldószer	177 (%)	V (cm ³)	termelés (%)	% ee
1	<i>epi</i> DQT(73)	10%	CHCl ₃	1	1	20	99
2	<i>epi</i> DQT(73)	10%	toluol	1	1	26	>99
3	<i>epi</i> DQT(73)	10%	CH ₃ CN	1	1	4	>99
4	<i>epi</i> DQT(73)	10%	Et ₂ O	1	1	5	98
5	<i>epi</i> DQT(73)	10%	MeOH	1	1	–	
6	<i>epi</i> DQT(73)	10%	CHCl ₃	1	0,5	40	>99
7	<i>epi</i> DQT(73)	10%	CHCl ₃	1	0,25	55	>99
8	<i>epi</i> DQT(73)	10%	CHCl ₃	2	0,25	61	>99
9	<i>epi</i> DQT(73)	10%	CHCl ₃	5	0,25	15	>99
10	<i>epi</i> DQT(73)	5%	CHCl ₃	2	0,25	9	>99
11	<i>epi</i> DQT(73)	1%	CHCl ₃	2	0,25	–	
12	<i>epi</i> QT(139)	10%	CHCl ₃	2	0,25	38	>99
13	<i>epi</i> DDQT(140)	10%	CHCl ₃	2	0,25	6	>99

3. táblázat. A Michael-aldol-reakció körülményeinek vizsgálata

térfogatának csökkentése, azaz a reaktánsok koncentrációjának növelése növelte a kitermelést (3. táblázat, 1., 6., 7.). A viszonylag tömény oldatban végbemenő át-alakításra megnéztük a **177** aldehid feleslegének hatását. Azt tapasztaltuk, hogy a 2-szeres felesleg még növeli a hozamot, de az 5-szörös már csökkenti (3. táblázat, 7–9.). A katalizátor mennyiségének csökkentésével a kitermelés lecsökkent, 1 mol% katalizátor alkalmazása mellett már gyakorlatilag nem tapasztaltunk reakciót 2 nap alatt sem (3. táblázat, 7., 10., 11.). A különböző bázicitású katalizátorok alkalmazása korábbi tapasztalatainkat erősítette meg: a csökkenő bázicitással párhuzamosan csökken a hozam is, de az enantio- és diasztereoselektivitás nem változik (3. táblázat, 7., 12., 13.).

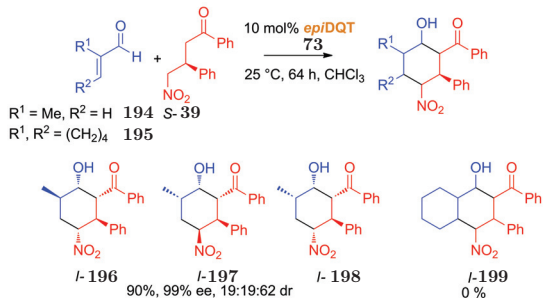
A reakciókörülmények optimalizálása után különböző kalkonszármazékok nitro-metán adduktjaival és különböző oldalláncú α,β -telítetlen aldehidekkel vizsgáltuk meg a Michael-aldol gyűrűzárási reakciót (42. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy az aromás gyűrűkön lévő különböző elektronküldő és -szívó szubsztituensek nem befolyásolták jelentősen sem a hozamot, sem a nagyon jó enantio- és diasztereoselektivitást (*l*-**183**–*l*-**188**). A Michael-Henry gyűrűzárási esethez hasonlóan nem játszódtott le a reakció, ha a kalkonszármazék neparomás oldalláncot tartalmazott (*l*-**189**, *l*-**190**), sőt, ha az aromás oldallánc szén–szén kettős kötésen keresztül kapcsolódott, már akkor sem kaptunk gyűrűzárt terméket (*l*-**191**). A telítetlen aldehidek vizsgálata is



42. ábra. Michael–aldol gyűrűzárási reakció kiterjesztése

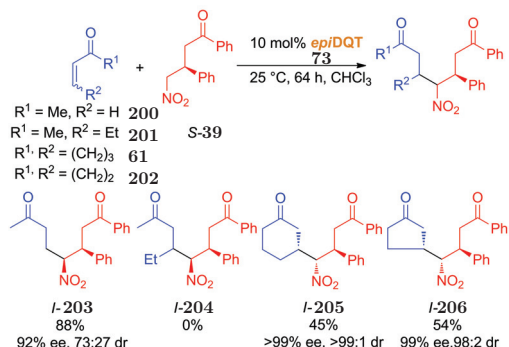
érdekes eredményt hozott: a lánc rövidülésével – *E*-pent-2-énalt használva – a kitermelés jelentősen megnövekedett, miközben a reakció szelektivitása nem csökkent (**192**). Amikor viszont aromás oldalláncú aldehidet (fahéjaldehid, **114**) használtunk, a konverzió jelentősen visszaesett (**193**). A keletkezett gyűrűs ketolok sztereokémiáját tekintve megállapíthatjuk, hogy minden esetben az aldolreakció során kialakuló kiralitáscentrumok *szin* konfigurációjúak. A gyűrűs ketolok képződése önmagában is érdekes, ugyanis az általánostól eltérően egy 6-*enolero* gyűrűzárás történt, amelyre csak kevés példa szerepel az irodalomban [112–116].

További vizsgálataink során szubsztituált α,β -telítetlen aldehid elektrofilekkel kívántuk szélesíteni az alkalmazhatóság körét. Ehhez metakroleint (**194**) és ciklohex-1-én-karbaldehidet (**195**) használtunk elektrofilként. A **195** α - és β -helyzetben is szubsztituált vegyületnél nem képződött a gyűrűzárt termék (**199**), azonban a metakrolein (**194**) esetében, amelyik csak α -helyzetben tartalmaz szubsztituenst, lejátszódott a reakció. Egységes termék helyett azonban három diasztereomer elegyét kaptuk (**196**–**198**) (43. ábra). Mindhárom diasztereomerben közös, hogy a ketol részlet *szin* konfigurációjú. Ezen esetben tehát az aldoladdíciós gyűrűzárási lépésben a sztereokémiát a katalizátor határozza meg, függetlenül a második Michael-addícióban kiépülő sztereocentrumok konfigurációjától.



43. ábra. Michael–aldol reakció különböző aldehidekkel

További érdekes kérdést vet fel: végrehajtható-e α, β -telítetlen ketonokkal is a bemutatott Michael–aldol gyűrűzárás? E kérdés eldöntéséhez először a reaktív metilvinil-ketont (**200**) alkalmaztuk. Ekkor magas hozammal, bár nem túl magas diasztereoselektivitással zajlott le az addíció (44. ábra). A **203** termék szerkezetvizsgálatából az derült ki, hogy csak a Michael-addíció játszódott le, és nem történt gyűrűzárás aldolreakcióval, tehát a két ketonrészlet közötti addíciós reakció aktiválásához a **73** katalizátor már nem volt megfelelő, vagy a katalizátor hatására a képződött termék gyűrűje fel is nyílik. Ezután a β -pozícióban található szubsztituens hatásának vizsgálatához az *E*-hex-2-én-3-ont (**201**) alkalmaztuk, de ekkor nem kaptunk terméket (***l*-204**). Ezért a Michael-addíciókban nagyobb reaktivitást muta-

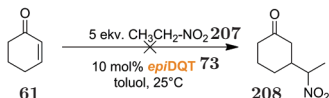


44. ábra. Michael-reakció különböző ketonokkal

tó ciklohex-2-énont (**61**) és ciklopent-2-énont (**202**) is kipróbáltuk a fenti katalitikus

körülmények között [117], és ezekkel a vegyületekkel a **73** bifunkcionális katalizátor jelenlétében sikeresen hajtottunk végre Michael-addíciót, amely során kiváló diasztereoselektivitással állítottuk elő a **205** és a **206** addíciós termékeket. Ezekben a termékekben három kiralitáscentrumot hoztunk létre, diasztereoselektíven, nyílt láncban. Ez azért jelentős, mert a cikloalk-2-énonokból ugyan számos organokatalitikus eljárással állítanak elő γ -nitrokarbonil vegyületeket, de eddig legfeljebb csak két egymás mellett elhelyezkedő kiralitáscentrumot építettek ki [118].

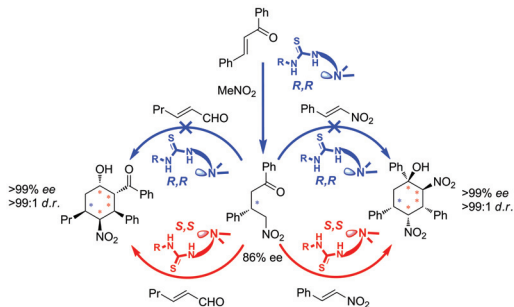
A ketonokkal lejátszódó második Michael-addíció a bifunkcionális organokatalizátorok több érdekes tulajdonságára hívja fel a figyelmet és felvet további kérdéseket is. Először is a szubsztrátban nemcsak a kiralitás lehet a kontrollelem, hanem a reakció centrumhoz közeli funkciós csoportoknak is jelentős szerep juthat. Ezt támasztja alá azon korábbi kísérleti eredményünk is, ami szerint a ciklohex-2-énon (**61**) nem lép reakcióba nitroetánnal (**207**) a **73** katalizátor hatására (45. ábra). Ugyanakkor,



45. ábra. Ciklohex-2-énon reakciója nitroetánnal

ha a nitroetán nukleofilt egy, a katalizátor számára több pontos kötődést és aktiválhatóságot biztosító szubsztrátra cseréljük, amilyen a **39** vegyület, akkor lejátszódik a Michael-addíció a **205** képződése mellett. Másrészt az általunk vizsgált nyílt láncú szerkezetek előállítása során a reaktivitás szabályozás egyik különleges példáját tapasztalhatjuk, amennyiben a szubsztrát kontroll feloldódik – azaz megtörténik a katalizátor váltás az első Michael-addíció után – ismét a katalizátor szabályzó hatása válik meghatározóvá. Ezzel magyarázható a **205** és a **206** vegyületek diasztereoselektív előállítása, amelyek képződése a termodinamikai hajtóerővel nem magyarázható, szemben a gyűrűs változatoknál, ahol a nagy térkitöltésű csoportok ekvatoriális helyzetbe kerültek [119]. E nyílt láncú és vicinális helyzetben több kiralitáscentrumot tartalmazó vegyületek azért is értékesek, mert ilyen típusú szerkezetek szelektív létrehozása régóta jelentős szintetikus kihívás, amely teljes egészében mind a mai napig nem megoldott kérdés [120, 121].

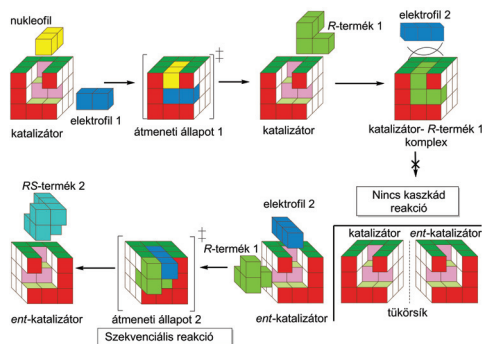
A fentiekben tárgyalt szekvenciális reakciók területén elért főeredményünk, hogy felismertük a cinkona alapú katalizátorok enantiospecifikus felismerési tulajdonságát, valamint ezeknek a kettős diasztereokontroll jelenségében történő megnyilvánulásait. Ezeket a megfigyeléseket aknáztuk ki gyűrűs vegyületek sztereoselektív szintézisében, valamint nyílt láncú, több kiralitáscentrumot tartalmazó γ -nitrokarbonil



46. ábra. Kettős diasztereokontrollált organokatalitikus gyűrűzárási reakciók

vegyületek előállításában. Az eredményeink lényegét vázlatosan a 46. ábra szemlélteti.

E kísérleti tapasztalatok magyarázatára egy csokolt Rubik-kocka alapú modellt alkottunk, amely a 47. ábrán látható. A kísérleti tapasztalat azzal magyarázható, hogy az első lépésben keletkező királis termék valószínűsíthetően a katalitikus zseb komplementerje, hiszen benne keletkezett. Így, mivel a termék kitölti a katalitikus zsebet a harmadik reaktáns nem tud aktiválódni, tehát nem játszódik le kaszkád reakció. A termék a (pszeudo)enantiomer katalizátor kötőzsebébe is be tud kötni, azonban azt nem tölti ki teljesen, helyet biztosítva az újabb elektrofilnek, ezáltal lehetőség nyílik a következő reakciólépésre, s akkor már a katalizátor határozza meg a folyamat sztereokémiáját.



47. ábra. Enantiospecifikus szekvenciális reakciók szemléltetése

5. Összefoglalás

Kutatásaink során az általunk kifejlesztett bifunkcionális, kinin és tiokarbamid alapú organokatalizátorok szerkezetének és reaktivitásának vizsgálatával foglalkoztunk.

Munkánk egyik részeként kibővítettük ezt az organokatalizátor-családot; a kötősebet befolyásoló hatások vizsgálata érdekében a kinuklidin részlet bázicitását, illetve a tiokarbamid részlet Lewis-savasságát is megváltoztattuk. Megállapítottuk, hogy mind a bázicitás, mind a savasság mérséklése a katalitikus aktivitás csökkenésével jár együtt. A kompakt kötősebszerkezetnek köszönhetően azonban ezek a változások nem befolyásolták a Michael-addíciók sztereoselektivitását, tehát a savas és bázikus csoportok erőssége a vizsgált határok között a szubsztrátok pozicionálását nem befolyásolja.

A katalizátorszármazékok készítése során kidolgoztunk egy új, méretnövelhető, jól reprodukálható eljárást a széles körben alkalmazott, hármas kötést tartalmazó cinkonaszármazékok előállítására.

A bifunkcionális katalizátorunk oldatfázisú szerkezetének még jobb megismerését lehetővé tevő NMR vizsgálatokhoz ^{15}N -jelzett katalizátormolekulát állítottunk elő. Ezzel a módszerrel sikerült megkülönböztetni a tiokarbamid részlet két nitrogénatomját, amely nagyban hozzájárult az alacsony hőmérsékletű mérésekkel történő szerkezetmeghatározáshoz.

A cinkona alapú katalizátorcsalád szekvenciális reakciókban történő alkalmazása során megfigyeltük a kettős diasztereokontroll jelenségét. Ezt a tapasztalatot kiaknázva egy speciális, kétkatalizátoros Michael–Michael–Henry reakciósort dolgoztunk ki, amely segítségével diasztereroszelektív módon új ciklohexánszármazékokat állítottunk elő, öt új kiralitáscentrum kiépítésével. A folyamatot kinetikus rezolválás megvalósításában is alkalmaztuk.

Ezt az eljárást kiterjesztettük α,β -telítetlen oxovegyületekre, és így egy *szin*-konfigurációt eredményező 6-*enolexo* aldoladdíciós gyűrűzárását is megvalósítottunk. Ezen túlmenően, telítetlen ketonok segítségével a katalizátor nyújtotta diasztereo-kontrollt kihasználva nyílt láncú sztereotriádokat alakítottunk ki sztereoselektíven.

A kísérleti tapasztalatok magyarázatára a külső és belső szabályozó hatásokat szemléltető modellt alkottunk.

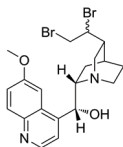
6. Kísérleti rész

6.1. A kísérletek során felhasznált eszközök és anyagok

Az NMR spektrumok Varian 300, 400 és 600 Inova spektrométeren készültek.⁴ A kémiai eltolódás értékeket (δ) ppm-ben adtuk meg, standardként a deuterált oldószerek maradék jelét alkalmaztuk (CHCl_3 7,26; CD_3OD 3,31; d^6 -DMSO 2,50 ppm a ^1H -NMR, míg 77,0; 49,0; 39,4 ppm a ^{13}C -NMR spektrumokban). A ^1H -NMR spektrumok leírásában a következő jelöléseket használtuk a multiplicitás jelölésére: s, szingulett; d, dublett; t, triplett; m, multipllett; bs, széles jel. A ^{13}C -NMR spektrumokat szélessávú lecsatolás mellett vettük fel. A pontos tömegeket Waters Q-TOF Premier tömegspektrométerrel, negatív elektropray ionizációs technikával, valamint VG ZAB3-SEQ tandem tömegspektrométerrel, elektronionizációval határoztuk meg.⁵ A molekulaion pontos tömegét Cl^- -adduktként vagy deprotonálva mértük. Az oldáspont értékek nem korrigáltak. Az IR spektrumokat Nicolet Avatar 320 FT-IR spektrométeren vettük fel, és a jellemző hullámszám értékeket (cm^{-1}) adtuk meg. Az enantiomerfelesleg (ee) értékeket királis, normál állófázisú HPLC-vel határoztuk meg (Daicel Chiralpak AD/OD/IA/IB oszlopokat alkalmazva). A kromatográfiás tisztítások jelentős részét Armen Spot System 200-25-2-UVX flash-kromatográfon hajtottuk végre. A röntgendiffrakciós felvételek Rigaku R-AXIS Rapid curved IP egykristály diffraktométeren készültek. Az egykristályok Paratone olajban voltak, és azonnal, cryostream rendszerrel lettek fagyasztva.

6.2. Kininszármazékok és katalizátorok szintézise

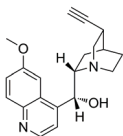
(1*S*,4*S*,8*S*,9*R*)-10,11-dibrómkinin (142)



75 cm^3 48 % HBr-oldatban feloldjuk a kinint (10,0 g, 31,0 mmol), majd szobahőmérsékleten 5 cm^3 HBr-oldatban oldott brómot (9,98 g, 62,4 mmol) csepegtetünk hozzá. Az oldatból csapadék válik ki. További 2 óráig kevertetjük a reakcióelegyet. A bróm feleslegét nátrium-piroszulfidból (4,0 g, 21,0 mmol) készült vizes oldat hozzásadásával reagáltatjuk el. Az így kapott halványásárga oldatot tömény ammónia-oldattal lúgosítjuk (pH = 10-ig), majd diklórmetánnal extraháljuk ($3 \times 70 \text{ cm}^3$). Az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így jutunk a halványásárga amorf termékhez. Termelés 97 % (14,5 g, 29,9 mmol). A termék analitikai adatai megegyeztek az irodalmi leírással [103].

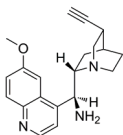
⁴A 400 és 600 MHz-es készülékeken a méréseket és kiértékeléseket Tárkányi Gábor és Király Péter végezte.

⁵A pontos tömegeket Gömörý Ágnes és Drahos László határozták meg.



(1*S*,3*S*,4*S*,8*S*,9*R*)-10,11-didehidrokinin (143)

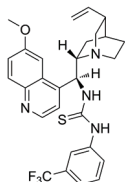
200 cm³ száraz THF-ben feloldjuk a **142** dibrómkinint (14,5 g, 29,9 mmol), szilárd KOH-t (6,70 g, 120 mmol) és 1 cm³ Aliquat 336 fázistranszfer-katalizátort adunk hozzá. Az elegyet 45 °C-ra melegítjük és egy napig kevertetjük. Másnap az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Kiszűrjük az oldatból a fel nem oldódott részeket, és 10 %-os sósavval átsavanyítjuk (pH = 2-ig) az oldatot, majd bepároljuk. Az így kapott sűrű olajhoz 100 cm³ 10 %-os sósavat adunk, és diklórmétánnal extraháljuk (4×50 cm³). A vizes fázist tömény ammóniával lúgosítjuk (pH = 10-ig), és mossuk diklórmétánnal (4×50 cm³). A lúgos oldat extrakciója során kapott szerves fázisokat összegyűjtjük, és nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Az így nyert szilárd anyag tömege 8,1 g (84 %, 25,2 mmol). A termék analitikai adatai megegyeztek az irodalmi leírással [103]. A **145** amint és a **140** katalizátort a korábbi eljárásunkkal állítottuk elő [66].



(1*S*,3*S*,4*S*,8*S*,9*R*)-9-amino(9-deoxi)-10,11-didehidroepikin (145)

50 cm³ 48 % HBr-oldatban feloldottuk az epikinamint (3,22 g, 10,0 mmol, **137**), majd szobahőmérsékleten 5 cm³ HBr-oldatban oldott brómot (6,24 g, 39,0 mmol) csepegtetünk hozzá. Az oldatból csapadék válik ki. További 2 óráig kevertetjük a reakcióelegyet. A bróm feleslegét nátrium-piroszulfitból (2,8 g, 14,7 mmol) készült vizes oldat hozzáadásával reagáltatjuk el. Az így kapott halványsárga oldatot tömény ammóniaoldattal lúgosítjuk (pH = 10-ig), majd diklórmétánnal extraháljuk (3×30 cm³). Az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így jutunk 4,4 g halványsárga amorf termékhez, amit további vizsgálatok nélkül reagáltatunk tovább. 50 cm³ száraz THF-ben feloldjuk (4,4 g, 9,2 mmol), hozzáadunk szilárd KOH-t (6,15 g, 110 mmol) és 0,5 cm³ Aliquat 336 fázistranszfer-katalizátort. Az elegyet 45 °C-ra melegítjük és egy napig kevertetjük. Másnap az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Kiszűrjük az oldatból a fel nem oldódott részeket és 10 %-os sósavval átsavanyítjuk (pH = 2-ig) az oldatot, majd bepároljuk. Az így kapott sűrű olajhoz 50 cm³ 10 %-os sósavat adunk, és diklórmétánnal extraháljuk (4×50 cm³). A vizes fázist tömény ammóniával lúgosítjuk (pH = 10-ig), és mossuk diklór-metánnal (4×25 cm³). A lúgos oldat extrakciója során kapott szerves fázisokat összegyűjtjük, és nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Az így nyert szilárd anyag tömege 2,50 g (78 %, 7,8 mmol). A termék analitikai adatai megegyeztek az irodalmi leírással [103]. A **140** katalizátort a korábbi eljárásunkkal állítottuk elő [66].

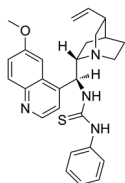
A következő katalizátorokat az általunk korábban kifejlesztett módszer segítségével állítottuk elő a megfelelő izotiocianátokból [57].



N-(3''-trifluorometil-fenil-N'-(9-deoxieplikini-9-il)tiokarbamid (146)

Halványsárga, amorf, szilárd anyag. Termelés: 83%.

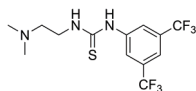
$^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CD_3OD , 30 °C) = 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,08 (br s, 1H); 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,84 (br s, 1H); 7,59-7,54 (m, 2H); 7,45-7,40 (m, 2H); 7,37-7,34 (m, 2H); 6,36 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 5,84-6,76 (m, 1H); 5,05-4,99 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 3,70-3,60 (m, 1H); 3,47-3,41 (m, 1H); 3,33-3,25 (m, 1H); 2,90-2,79 (m, 1H); 2,38 (br m, 1H); 1,70-1,63 (m, 3H); 1,49-1,41 (m, 1H); 0,93-0,86 ppm (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CD_3OD , 30 °C) = 182,6; 159,7; 148,3; 147,6; 145,2; 142,2; 141,4; 132,1; 131,7; 130,6; 130,2; 127,8 (q, J = 1,35 Hz); 125,5 (q, J = 272,0 Hz); 123,8; 122,1; 121,1 (q, J = 3,9 Hz); 115,3; 106,2; 104,3; 61,6; 56,59; 56,58; 43,0; 40,5; 28,8; 28,4; 26,8 ppm.



N-fenil-N'-(9-deoxieplikini-9-il)tiokarbamid (147)

Halványsárga, amorf, szilárd anyag. Termelés: 89%.

$^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CD_3OD , 30 °C) = 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,03 (br s, 1H); 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 9,3; 6,9 Hz, 1H); 7,31-7,23 (m, 5H); 7,13-7,01 (m, 1H); 6,25 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 5,79-5,68 (m, 1H); 4,98-4,89 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,51 (br m, 1H); 3,36-3,27 (m, 1H); 3,23-3,15 (m, 1H); 2,80-2,68 (m, 1H); 2,27 (br m, 1H); 1,67-1,54 (m, 3H); 1,37-1,30 (m, 1H); 0,88-0,81 ppm (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CD_3OD , 30 °C) = 182,1; 159,5; 148,3; 148,1; 145,1; 142,4; 139,8; 131,2; 130,1; 130,0; 126,5; 125,2; 123,6; 121,5; 115,0; 104,3; 61,4; 56,5; 56,47; 42,7; 40,6; 28,8; 28,6; 26,8 ppm.



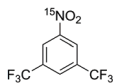
Az 1-(3,5-bisz(trifluorometil)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)tiokarbamid (157) előállítás

Egy 25 cm^3 térfogatú gömblombikba száraz THF-et (10 cm^3) és *N,N*-dimetiletán-1,2-diamint (0,50 g; 5,67 mmol; 1,0 ekv.) mérünk, majd 3,5-bisz(trifluorometil)fenil-izotiocianátot (1,38 g; 5,10 mmol; 0,9 ekv) csepegtetünk hozzá 0 °C-on. A beadagolás után a reakcióelegyet engedjük szobahőmérsékletre melegedni, majd további 1 óráig kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket 2-propanolból átkristályosítjuk, és így jutunk 1,20 g (66 %) fehér kristályos, tiszta termékhez. op = 154 °C $^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, DMSO-d_6 , 30 °C) = 10,27 (br s, 1H); 8,28 (s, 2H); 8,08 (br s, 1H); 7,69 (br

s, 1H); 3,57 (br s, 2H); 2,46 (t, $J = 6$ Hz, 2H); 2,20 ppm (s, 6H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C) = 180,0; 141,9; 130,1 (q, $J = 32,4$ Hz); 123,1 (q, $J = 272,9$ Hz); 121,3 (m); 115,7 (m); 56,8; 44,8; 41,6 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3292, 3040, 1555, 1512, 1464, 1380, 1337, 1280, 1192, 1160, 1131, 1107, 973, 889, 715, 681 cm^{-1} ; HR-MS EI: a pontos tömeg $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{F}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ képlet alapján számítva 360,0969; mérve: 360,0970.

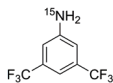
6.3. Izotópjelölt vegyületek szintézise

^{15}N -1-Nitro-3,5-bisz(trifluormetil)-benzol (149)

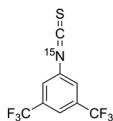


20 cm^3 tömény kénsavat 0 °C-ra hűtünk, majd 5 cm^3 65%-os óleumot csepegtetünk hozzá. Ezután K^{15}NO_3 -ot (1,91 g, 18,7 mmol) mérünk a reakcióelegybe. Ebbe a nitrálóelegybe csepegtetünk 1,3-bisz(trifluormetil)-benzolt (2,00 g, 9,35 mmol, **148**), majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és azon kevertetjük egy éjszakán át. A reakcióelegyet jégre öntjük, majd diklórmetánnal (3×20 cm^3) mossuk. Az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. További tisztítás nélkül nyertük sárga olajként a nitrovegyületet. Termelés: 12,3 % (0,30 g, 1,15 mmol). ^1H -NMR δ (399,9 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 8,71 (s, 2H); 8,23 ppm(s, 1H); ^{15}N -NMR δ (40,5 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 17,0 ppm. HR-MS EI: a pontos tömeg $\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_6^{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$ képlet alapján számítva: 260,0038; mérve: 260,0037

^{15}N -3,5-bisz(trifluormetil)-anilin (150)

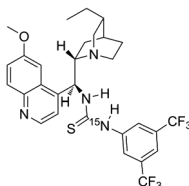


A **149** izotópjelölt nitrovegyületet (0,26 g, 1,00 mmol) tömény sósavban oldjuk, és 0 °C-ra hűtjük. A reakcióelegyhez $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -ot (2,26 g, 10,0 mmol) adunk. Majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egy éjszakán át kevertetjük. Az elegyet jégre öntjük, majd 10 % NaOH -oldattal lúgosítjuk, ügyelve, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 0 °C fölé. Először $\text{Sn}(\text{OH})_2$ válik ki, amit további NaOH -oldat hozzáadásával feloldunk. Ezt a lúgos oldatot diklórmetánnal (4×20 cm^3) extraháljuk. Az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. További tisztítás nélkül nyertük sárga olajként az anilint. Termelés: 39,1 % (90,0 mg, 0,39 mmol). ^1H -NMR δ (399,9 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 7,21 (s, 1H); 7,03 (s, 2H); 4,06 ppm (d, $J(^1\text{H}, ^{15}\text{N}) = 82,9$ Hz, 2H); ^{15}N -NMR δ (40,5 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = -320,4 ppm. HR-MS EI: a pontos tömeg $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_6^{15}\text{N}$ $[\text{M}]^+$ képlet alapján számítva: 230,0297; mérve: 260,0296.



[¹⁵N]-3,5-bisz(trifluorometil)-izotiocianát (151)

1 cm³ desztillált vizet 15 °C-ra hűtünk, majd tiofoszfént (100 mg, 0,87 mmol) emulgeáltatunk benne. A **150** izotópjelölt anilint (90,0 mg, 0,39 mmol) kloroformban (0,5 cm³) oldjuk és a vizes emulzióhoz csepegtetjük. A reakcióelegyet 4 óráig kevertetjük, majd 10%-os sósavat adunk hozzá (10 cm³), és mossuk diklórmetánnal (4×10 cm³). Az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. További tisztítás nélkül nyertük sárga olajként az izotiocianátot. Termelés: 47,0 % (50,0 mg, 0,18 mmol). ¹H-NMR δ(399,9 MHz, CDCl₃, 30 °C)= 7,76 (s, 1H); 7,64 ppm (s, 2H); ¹⁵N-NMR δ(40,5 MHz, CDCl₃, 30 °C)= -271,8 ppm. HR-MS EI: a pontos tömeg C₈H₃F₆¹⁵NS [M]⁺ képlet alapján számítva: 271,9861; mérve: 271,9865.



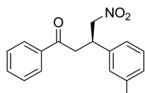
[¹⁵N]-(3'',5''-bis(trifluorometil)fenil-N'-(9-deoxiepi-10,11-dihidrokinin-9-il)tiokarbamid (153)

A **151** izotiocianátot (50 mg, 0,18 mmol) száraz THF-ben (2 cm³) oldjuk, és lassan a **152** amin (65 mg, 0,2 mmol) THF-es (5 cm³) oldatához csepegtetjük. Az elegyet egy éjszakán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk. A nyers terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítjuk (az eluens EtOAc:MeOH:NH₃ = 300:5:1). Így jutunk a fehér, amorf izotópjelölt katalizátorhoz. Termelés: 36,4 % (39,1 mg, 0,07 mmol); ¹⁵N-NMR δ(60,8 MHz, CD₂Cl₂, -80 °C)= -247,2; -246,6 ppm. HR-MS EI: a pontos tömeg C₂₉H₃₀F₆N₃¹⁵NOS [M]⁺ képlet alapján számítva: 597,2015; mérve: 597,2012.

6.4. A gyűrűzárási reakciók kiindulási vegyületeinek szintézise

A következő vegyületeket a **73** katalizátorral, az általunk korábban leírt módszert alkalmazva állítottuk elő [57]. Az abszolút konfigurációt nem határoztuk meg, hanem feltételeztük, hogy az általános mechanizmus alapján megegyezik a korábbiakkal.

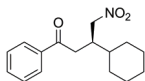
(R)-4-nitro-1-fenil-3-*m*-tolilbután-1-on



Termelés: 83%; sárga olaj; ¹H-NMR δ(300 MHz, CDCl₃, 30 °C)= 7,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,25-7,20 (m, 1H); 7,09 (br s, 2H); 7,07 (br s, 1H); 4,82 (dd, *J* = 12,6, 6,6 Hz, 1H); 4,68 (dd, *J* = 12,3, 7,8 Hz, 1H); 4,19 (br pseudo q, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,52-3,36 (m, 2H); 2,34 ppm (s, 3H); ¹³C-NMR δ(75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 196,9; 139,1; 138,7; 136,4; 133,5; 128,9; 128,7; 128,6; 128,2; 128,0; 124,3; 79,6; 41,5; 39,2; 21,4 ppm; IR ν(CHCl₃ film)= 1687, 1555, 1427 cm⁻¹; HR-MS EI: a pontos tömeg C₁₇H₁₆NO₃ [M-H]⁻ képlet alapján számítva 282,1130; mérve: 282,1129; [α]_{25°C}^D = +19 cm³ g⁻¹ dm⁻¹ (*c* = 0,01 g cm⁻³ kloroformban, 92%

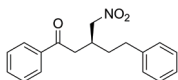
ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak AD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,5 cm³/min, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 12,9 min, a major komponensé 15,1 min.

(*R*)-3-ciklohexil-4-nitro-1-fenilbutan-1-on



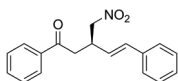
Termelés: 84%; sárga olaj; ¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, 30 °C)= 7,97-7,94 (m, 2H); 7,61-7,56 (m, 1H); 7,50-7,45 (m, 2H); 4,54 (dd, $J = 6,7, 1,0$ Hz, 2H); 3,12 (dq, $J = 17,7, 6,4$ Hz, 2H); 2,82 (br kvintett, $J = 6,0$ Hz, 1H); 1,79-1,67 (m, 5H); 1,58-1,48 (m, 1H); 1,32-0,98 ppm (m, 5H); ¹³C-NMR δ (75 MHz, CDCl₃, 30 °C)= 198,2; 136,7; 133,4; 128,7; 128,0; 77,1; 38,9; 38,4; 37,3; 30,1; 26,3; 26,2 ppm; IR ν (CHCl₃ film)= 1686, 1552 cm⁻¹; HR-MS EI: a pontos tömeg C₁₆H₂₀NO₃ [M-H]⁻ képlet alapján számítva 274,1443; mérve: 274,1441; $[\alpha]_{25}^D = +11$ cm³ g⁻¹ dm⁻¹ ($c = 0,01$ g cm⁻³ kloroformban, 88% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak AD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,5 cm³/min, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 7,0 min, a major komponensé 8,1 min.

(*S*)-3-(nitrometil)-1,5-difenilpentan-1-on



Termelés: 90%; sárga amorf anyag; ¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, 30 °C)= 7,95-7,93 (m, 2H); 7,62-7,57 (m, 1H); 7,50-7,45 (m, 2H); 7,31-7,27 (m, 2H); 7,22-7,27 (m, 3H) 4,66-4,54 (m, 2H); 3,24 (dd, $J = 17,9, 6,0$ Hz, 1H); 3,10 (dd, $J = 17,9, 6,0$ Hz, 1H); 2,98-2,83 (m, 1H); 2,79-2,68 (m, 2H); 1,85 ppm (dd, $J = 15,4, 6,0$ Hz, 2H); ¹³C-NMR δ (75 MHz, CDCl₃, 30 °C)= 197,9; 140,8; 136,6; 133,5; 128,7; 128,6; 128,2; 128,0; 126,2; 78,4; 39,7; 33,3; 33,02; 33,00 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 1683, 1548, 1449, 1381, 1222, 755, 689 cm⁻¹; HR-MS EI: a pontos tömeg C₁₈H₁₈NO₃ [M-H]⁻ képlet alapján számítva 296,1287; mérve: 296,1292; $[\alpha]_{25}^D = +9$ cm³ g⁻¹ dm⁻¹ ($c = 1,0$ g cm⁻³ kloroformban, 88% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak AD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,5 cm³/min, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 9,5 min, a major komponensé 10,5 min.

(*R,E*)-3-(nitrometil)-1,5-difenilpent-4-én-1-on



Termelés: 60%; sárga kristály; op = 96 °C. ¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, 30 °C)= 7,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,35-7,26 (m, 5H); 6,58 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,17 (dd, $J = 15,9, 8,4$ Hz, 1H); 4,72 (dd, $J = 12,3, 6$ Hz, 1H); 4,61 (dd, $J = 12,3, 7,5$ Hz, 1H); 3,81-3,70 (m, 1H); 3,30 ppm (d, $J = 6,6$ Hz, 2H);

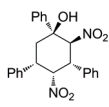
^{13}C -NMR δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 197,3; 136,7; 136,4; 133,8; 133,7; 129,0; 128,8; 128,3; 128,2; 126,8; 126,7; 79,0; 40,6; 37,5 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 1679, 1542, 1449, 1217, 1181, 968, 758, 690 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ képlet alapján számítva 330,0897; mérve: 330,0893; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -6 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 1,0 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, 92% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak AD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,5 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211 \text{ nm}$ volt. A minor komponens retenció ideje 14,7 min, a major komponensé 17,0 min.

6.5. Általános eljárás ciklohexánszármazékok szintézisére Michael–Henry szekvenciával

Egy 4 cm^3 -es kisüvegbe, amelybe mágneses keverő botot tettünk, bemérjük a megfelelő kalkon–nitrometán adduktot (0,5 mmol), az α, β -telítetlen nitrovegyületet (1,0 mmol) és a toluolt ($1,2 \text{ cm}^3$). Ezután hozzáadjuk a **155** katalizátor (*epi*QDT, 0,05 mmol, 10 mol%). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 64 óráig kevertetjük. A nyers reakcióelegyet celitre pároljuk, és flash kromatográfiával tisztítjuk hexán:aceton elegyben.

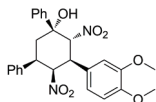
A királis HPLC vizsgálatok során a minor komponens a „fordított” szekvencia szerint, vagy a **157** akirális katalizátor segítségével állítjuk elő. Minden vegyület jellemzésénél a fődiasztereomerhez tartozó NMR adatokat adjuk meg.

6.6. Michael–Henry ciklohexánszármazékok analitikai adatai

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,4-dinitro-1,3,5-trifenil-ciklohexanol (156)

 Termelés: 73% (159 mg); fehér kristály; op = 140°C , ^1H -NMR δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 7,69 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H); 7,47 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H); 7,40-7,20 (m, 11H); 6,56 (d, $J = 12,3 \text{ Hz}$, 1H); 5,18 (t, $J = 4,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,49 (dd, $J = 12,3, 4,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,16 (dt, $J = 12,9, 4,5 \text{ Hz}$, 1H); 4,03 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H); 3,17 (td, $J = 12,8, 2,1 \text{ Hz}$, 1H); 2,23 ppm (dd, $J = 14,4, 4,2 \text{ Hz}$, 1H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 141,6; 136,9; 132,8; 129,4; 129,2; 129,0; 128,9; 128,6; 128,2; 127,7; 127,2; 124,5; 93,9; 89,2; 75,3; 45,7; 40,7; 38,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3257, 2955, 1545, 1374, 1345, 1072, 700 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ képlet alapján számítva 417,1450; mérve: 417,1447; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -11 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,5 \text{ cm}^3/\text{min}$, a

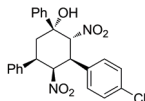
detektálás hullámhossza $\lambda = 210$ nm volt. A major komponens retenciós ideje 13,5 min, a major komponensé 45,9 min.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-dinitro-1,5-difenil-ciklohexanol (*d*-158)

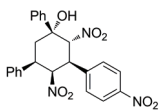


Termelés: 41%, (95 mg); fehér kristály; op = 114 °C, $^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,39-7,19 (m, 6H); 6,88-6,77 (m, 3H); 6,50 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H); 5,17 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,42 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H); 4,13 (dt, $J = 13,5, 3,9$ Hz 1H); 4,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,15 (dt, $J = 14,4, 2,4$ Hz, 1H); 2,21 ppm (dd, $J = 14,4, 3,9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 149,6; 149,4; 141,6; 136,9; 129,04; 128,95; 128,3; 127,1; 125,0; 124,5; 120,1; 111,6; 110,7; 94,1; 89,5; 75,3; 56,0; 55,8; 45,4; 40,8; 38,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3531, 2934, 1548, 1519, 1374, 1347, 1261, 1150, 1026, 699 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 477,1662; mérve: 477,1664; $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +30 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 1,0 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 14,7 min, a major komponensé 45,0 min.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-klórifenil)-2,4-dinitro-1,5-difenil-ciklohexanol (*d*-159)

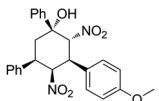


Termelés: 53%, (120 mg); fehér kristály; op = 119 °C, $^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,47 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 7,40-7,19 (m, 10H); 6,49 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H); 5,14 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,47 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H); 4,14 (dt, $J = 13,2, 4,2$ Hz 1H); 3,96 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 3,14 (dt, $J = 14,1, 2,1$ Hz, 1H); 2,22 ppm (dd, $J = 14,1, 3,9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 141,3; 136,7; 135,4; 131,3; 129,7; 129,10; 129,09; 129,00; 128,7; 128,4; 127,2; 124,4; 93,7; 89,1; 75,3; 45,2; 40,7; 38,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3527, 1550, 1525, 1349, 761, 698 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 451,1061; mérve: 451,1071; $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +20 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,0095 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 7:3 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,5 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 4,5 min, a major komponensé 13,3 min.



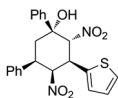
(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-dinitro-3-(4-nitrofenil)-1,5-difenil-ciklohexanol (*d*-160)

Termelés: 29%, (67 mg); fehér kristályok; op = 133 °C, $^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 8,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,53-7,46 (m, 4H); 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,33-7,29 (m, 3H); 7,22-7,19 (m, 2H); 6,54 (d, J = 12,3 Hz, 1H); 5,17 (t, J = 4,5 Hz, 1H); 4,64 (dd, J = 12,3, 4,2 Hz, 1H); 4,17 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz 1H); 3,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 3,16 (td, J = 12,9, 1,8 Hz, 1H); 2,25 ppm (dd, J = 14,4, 3,9 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 148,4; 141,0; 139,9; 136,3; 129,2; 129,1; 129,0; 128,9; 128,6; 127,2; 124,6; 124,4; 93,2; 88,8; 75,4; 45,4; 40,8; 38,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3527, 2927, 1548, 1494, 1372, 1343, 760, 698cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 462,1301; mérve: 462,1301; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = +22\text{ cm}^3\text{ g}^{-1}\text{ dm}^{-1}$ (c = 0,005 g cm^{-3} kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,5 cm^3/min , a detektálás hullámhossza λ = 210 nm volt. A minor komponens retenciósideje 13,7 min, a major komponensé 40,9 min.



(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-metoxifenil)-2,4-dinitro-1,5-difenil-ciklohexanol (*d*-161)

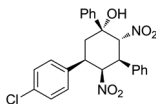
Termelés: 60%, (134 mg); fehér kristály; op = 95 °C, $^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 7,39-7,19 (m, 8H); 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,49 (d, J = 12,3 Hz, 1H); 5,14 (t, J = 4,5 Hz, 1H); 4,42 (dd, J = 12,3, 4,2 Hz, 1H); 4,13 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz 1H); 4,03 (br s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,14 (t, J = 13,8 Hz, 1H); 2,21 ppm (dd, J = 14,4, 4,2 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 160,1; 141,7; 137,0; 129,0; 128,94; 128,90; 128,6; 128,2; 127,2; 124,6; 124,5; 114,8; 94,1; 89,5; 75,3; 55,2; 45,1; 40,7; 38,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3527, 2932, 1548, 1515, 1254, 765, 699 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 447,1556; mérve: 447,1560; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = +25\text{ cm}^3\text{ g}^{-1}\text{ dm}^{-1}$ (c = 0,01 g cm^{-3} kloroformban, 98% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,5 cm^3/min , a detektálás hullámhossza λ = 210 nm volt. A minor komponens retenciósideje 6,1 min, a major komponensé 22,3 min.



(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-dinitro-1,5-difenil-3-(tiofen-2-il)ciklohexanol (*d*-162)

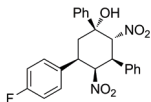
Termelés: 47%, (99 mg), fehér kristály; op = 105 °C, ¹H-NMR δ(300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,40-7,19 (m, 7H); 7,04 (br d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 6,96-6,93 (m, 1H); 6,47 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 5,24 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H); 4,76 (dd, *J* = 12,0, 4,2 Hz, 1H); 4,15 (dt, *J* = 13,2, 3,9 Hz 1H); 3,98 (s, 1H); 3,09 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H); 2,21 ppm (dd, *J* = 14,4, 3,6 Hz, 1H); ¹³C-NMR δ(75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 141,3; 136,8; 134,3; 129,1; 129,0; 128,7; 128,4; 127,7; 127,1; 126,9; 126,3; 124,5; 94,0; 90,5; 75,3; 41,1; 40,6; 38,2 ppm; IR ν(KBr pasztilla) = 3526, 2928, 1548, 1373, 1346, 1271, 1070, 698 cm⁻¹; HR-MS ESI: a pontos tömeg a C₂₂H₁₉N₂O₅S [M-H]⁻ képlet alapján számítva 423,1015; mérve: 423,1012; [α]_{25°C}^D = +22 cm³ g⁻¹ dm⁻¹ (*c* = 0,01 g cm⁻³ kloroformban, 99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a detektálás hullámhossza λ = 210 nm volt. A minor komponens retenciós ideje 11,0 min, a major komponensé 54,6 min.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-klórfenil)-2,4-dinitro-1,3-difenilciklohexanol (*d*-165)



Termelés: 45%, (101 mg); fehér kristály; op = 124 °C, ¹H-NMR δ(300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,38-7,26 (m, 8H); 7,16-7,13 (m, 2H); 6,53 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); 5,14 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 4,47 (dd, *J* = 12,3, 4,5 Hz, 1H); 4,13 (dt, *J* = 13,2, 4,2 Hz 1H); 4,03 (br s, 1H); 3,10 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H); 2,19 ppm (dd, *J* = 14,4, 4,2 Hz, 1H); ¹³C-NMR δ(75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 141,3; 135,4; 134,2; 132,6; 129,5; 129,4; 129,3; 129,0; 128,7; 128,5; 127,7; 124,5; 93,7; 89,0; 75,3; 45,7; 40,2; 38,3 ppm; IR ν(KBr pasztilla) = 3530, 2955, 2923, 1545, 1495, 1374, 700 cm⁻¹; HR-MS ESI: a pontos tömeg a C₂₄H₂₀ClN₂O₅ [M-H]⁻ képlet alapján számítva 451,1061; mérve: 451,1059; [α]_{25°C}^D = +6 cm³ g⁻¹ dm⁻¹ (*c* = 0,01 g cm⁻³ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,5 cm³/min, a detektálás hullámhossza λ = 210 nm volt. A major komponens retenciós ideje 10,5 min, a minor komponensé 12,2 min.

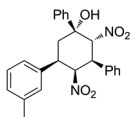
(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(4-fluorfenil)-2,4-dinitro-1,3-difenilciklohexanol (*d*-166)



Termelés: 47%, (102 mg); fehér kristály; op = 165 °C, ¹H-NMR δ(300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,41-7,28 (m, 6H); 7,20-7,16 (m, 2H); 7,00 (t, *J*

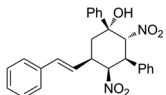
= 8,4 Hz, 2H); 6,54 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H); 5,14 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,47 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H); 4,14 (dt, $J = 12,9, 4,5$ Hz 1H); 4,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 3,11 (td, $J = 13,8, 1,8$ Hz, 1H); 2,20 ppm (dd, $J = 14,1, 3,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 162,5 (d, $J = 247,5$ Hz); 141,4; 132,7 (d, $J = 3,0$ Hz); 132,64; 129,5; 129,3; 129,0; 128,8 (d, $J = 8,2$ Hz); 128,7; 127,7; 124,5; 116,0 (d, $J = 21,4$ Hz); 93,9; 89,0; 75,3; 45,7; 40,1; 38,5 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3529, 2956, 2928, 1546, 1513, 1373, 1230, 700 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 435,1356; mérve: 435,1353; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = +14 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,5 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210 \text{ nm}$ volt. A major komponens retenciós ideje 8,6 min, a minor komponensé 12,0 min.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-dinitro-1,3-difenil-5-*m*-tolil-ciklohexanol (*d*-167)



Termelés: 40%, (86 mg); fehér kristály; op = 112 °C, ^1H -NMR (δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,40-7,32 (m, 7H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,55 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H); 5,17 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,47 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H); 4,12 (dt, $J = 13,2, 4,2$ Hz 1H); 4,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 3,14 (td, $J = 13,2, 2,7$ Hz, 1H); 2,31 (s, 3H) 2,21 ppm (dd, $J = 14,1, 3,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 141,6; 138,7; 136,8; 132,8; 129,4; 129,2; 129,01; 128,95; 128,88; 128,6; 127,9; 127,7; 124,5; 124,1; 94,0; 89,2; 75,4; 45,8; 40,7; 38,3; 21,4 ppm; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 431,1607; mérve: 431,1612; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = +15 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,0075 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 95:5 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210 \text{ nm}$ volt. A minor komponens retenciós ideje 7,8 min, a major komponensé 19,9 min.

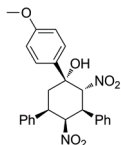
(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-dinitro-1,3-difenil-5-sztiril-ciklohexanol (*d*-170)



Termelés: 25%, (55 mg); fehér kristály; op = 112 °C, ^1H -NMR (δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,37-7,21 (m, 11H); 6,56 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,44 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H); 5,94 (dd, $J = 15,9, 7,2$ Hz, 1H); 5,10 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,36 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 1H); 3,94 (br s, 1H); 3,71-3,62 (m, 1H); 2,73 (t, J

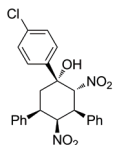
= 13,8 Hz, 1H); 2,15 ppm (dd, $J = 14,4, 4,5$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 141,5; 136,0; 133,8; 132,8; 129,5; 129,3; 128,9; 128,6; 128,1; 127,7; 126,5; 124,8; 124,5; 92,5; 89,2; 75,2; 45,3; 39,1; 38,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3528, 2952, 1545, 1373, 1347, 755, 700 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ képlet alapján számítva 443,1607; mérve: 443,1602; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = +8 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,5 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210 \text{ nm}$ volt. A minor komponens retenció ideje 10,4 min, a major komponensé 21,2 min.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-metoxifenil)-2,4-dinitro-3,5-difenil-ciklohexanol (d-171)



Termelés: 34%, (77 mg); fehér kristály; $op = 133^\circ\text{C}$; ^1H -NMR δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 7,51 (d, $J = 9$ Hz, 2H); 7,25-7,20 (m, 8H); 7,14-7,11 (m, 2H); 6,90 (d, $J = 9$ Hz, 2H); 6,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H); 5,08 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H); 4,38 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz 1H); 4,05 (dt, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H); 3,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,04 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H); 2,12 ppm (dd, $J = 14,4, 3,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 159,6; 137,0; 133,6; 132,9; 129,4; 129,2; 129,0; 128,2; 127,7; 127,2; 125,8; 114,3; 93,9; 89,2; 75,1; 55,3; 45,8; 40,8; 38,5 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3531, 2957, 2933, 1611, 1546, 1514, 1254, 700 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ képlet alapján számítva 447,1556; mérve: 447,1561; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = +9 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, 99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 7:3 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210 \text{ nm}$ volt. A minor komponens retenció ideje 6,5 min, a major komponensé 63,7 min.

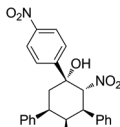
(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-klórifenil)-2,4-dinitro-3,5-difenil-ciklohexanol (d-172)



Termelés: 61% (144 mg); fehér kristály; $op = 127^\circ\text{C}$; ^1H -NMR δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,37-7,27 (m, 8H); 7,21-7,18 (m, 2H); 6,50 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H); 5,16 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,45 (dd, $J = 12,3, 4,2$ Hz 1H); 4,13 (dt $J = 13,2, 4,2$ Hz, 1H); 4,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 3,10 (td, $J = 14,1, 2,4$ Hz, 1H); 2,20 ppm (dd, $J = 14,4, 3,9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 140,2; 136,7; 134,7; 132,5; 129,5; 129,4; 129,2; 129,1; 128,4; 127,7; 127,1; 126,1; 93,8; 88,9; 75,2; 45,7; 40,7; 38,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3517, 2924, 1547, 1492, 1374, 1346,

1095, 827, 700 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ képlet alapján számítva 451,1061; mérve: 451,1060; $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +14 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, $>99\%$ ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 7:3 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210 \text{ nm}$ volt. A minor komponens retenció ideje 18,2 min, a major komponensé 66,3 min.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-dinitro-1-(4-nitrofenil)-3,5-difenil-ciklohexanol (*d*-173)



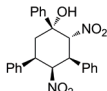
Termelés: 68%, (164 mg); sárga amorf anyag; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3, 30^\circ\text{C}) = 8,32 \text{ (d, } J = 9 \text{ Hz, 2H)}$; $7,89 \text{ (d, } J = 9 \text{ Hz, 2H)}$; $7,36\text{--}7,28 \text{ (m, 8H)}$; $7,21\text{--}7,19 \text{ (m, 2H)}$; $6,57 \text{ (d, } J = 12,3 \text{ Hz, 1H)}$; $5,18 \text{ (t, } J = 4,5 \text{ Hz, 1H)}$; $4,46 \text{ (dd, } J = 12,3, 4,2 \text{ Hz, 1H)}$; $4,22 \text{ (d, } J = 2,7 \text{ Hz, 1H)}$; $4,16 \text{ (dt } J = 13,2, 4,2 \text{ Hz, 1H)}$; $3,14 \text{ (td, } J = 13,8, 2,7 \text{ Hz, 1H)}$; $2,23 \text{ ppm (dd, } J = 14,4, 3,9 \text{ Hz, 1H)}$; $^{13}\text{C-NMR}$ $\delta(75 \text{ MHz, CDCl}_3, 30^\circ\text{C}) = 148,6$;

$148,0$; $136,3$; $132,2$; $129,58$; $129,51$; $129,1$; $128,5$; $127,6$; $127,0$; $126,0$; $124,1$; $93,6$; $88,7$; $75,4$; $45,6$; $40,6$; $38,1 \text{ ppm}$; IR $\nu(\text{KBr pasztilla}) = 3517, 1603, 1550, 1523, 1351, 855, 752, 698 \text{ cm}^{-1}$; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ képlet alapján számítva 462,1301; mérve: 462,1316; $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = -1 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, $>99\%$ ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 7:3 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 210 \text{ nm}$ volt. A minor komponens retenció ideje 13,1 min, a major komponensé 69,0 min.

6.7. Általános eljárás kinetikus rezolválásra

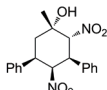
Egy 4 cm^3 -es kisüvegbe, amelybe mágneses keverő botot tettünk, bemérjük a megfelelő énon-nitrometán adduktot ($0,5 \text{ mmol}$), a nitrosztíroilt ($1,0 \text{ mmol}$, **65**) és a toluolt ($1,2 \text{ cm}^3$). Ezután hozzáadjuk a **155** katalizátort (*epi*QDT, $0,05 \text{ mmol}$, $10 \text{ mol}\%$). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 64 óráig kevertetjük. A nyers reakcióelegyet celitire pároljuk, és flash kromatográfiával tisztítjuk hexán:acetone elegyben.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-dinitro-1,3,5-trifenil-ciklohexanol (*d*-156)



Termelés: 22 % (47 mg) fehér kristály. Az analitikai adatokat lásd az *L*-156 jellemzésénél. Az ee értéke 88% volt.

(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1-metil-2,4-dinitro-3,5-difenil-ciklohexanol (*d*-175)



Termelés: 35% (64 mg) fehér kristály; $\text{op} = 185^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ $\delta(300 \text{ MHz, CDCl}_3, 30^\circ\text{C}) = 7,32\text{--}7,18 \text{ (m, 10H)}$; $5,94 \text{ (d, } J = 12,3 \text{ Hz, 1H)}$;

1H); 5,08 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,34 (dd, $J = 12,3, 4,5$ Hz 1H); 4,00-3,95 (m, 1H); 2,85-2,76 (m, 2H); 2,17-2,08 (m, 1H); 1,56 ppm (s, 3H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 137,1; 133,3; 129,4; 129,0; 128,2; 127,5; 127,2; 93,9; 90,2; 70,5; 44,9; 40,2; 36,8; 27,6 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3550, 1544, 1456, 1378, 1343, 701 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 355,1294; mérve: 355,1290; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -37 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ g cm}^{-3}$ kloroformban, 90% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:2-propanol 7:3 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,5 cm^3/min , a detektálás hullámhossza $\lambda = 210 \text{ nm}$ volt. A major komponens retenciós ideje 4,7 min, a major komponensé 11,1 min.

Az enantiódúsult Michael-adduktok hozama 47% (**S-39**), 39% (**S-174**), és az ee értékeik 24%, 49%.

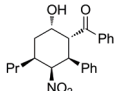
6.8. Általános eljárás Michael–aldol / Michael-reakció szekvenciára

Egy 4 cm^3 -es kisívegbe, amelybe mágneses keverő botot tettünk, bemérjük a megfelelő kalkon–nitrometán adduktot (0,56 mmol), az α, β -telítetlen oxovegyületet (1,1 mmol) és kloroformot (0,25 cm^3). Ezután hozzáadjuk a **73** katalizátort (*epi*DDT, 0,05 mmol, 10 mol%). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 napig kevertetjük. A nyers reakcióelegyet bepároljuk, és flash kromatográfiával tisztítjuk hexán:aceton elegyben.

A királis HPLC vizsgálatok során a minor komponenst a „fordított” szekvencia szerint, vagy a **157** akirális katalizátor segítségével állítjuk elő. Minden vegyület jellemzésénél a fődiasztereomerhez tartozó NMR adatokat adjuk meg.

6.9. Michael–aldol / Michael-reakció szekvenciák termékeinek analitikai adatai

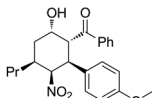
((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-6-hidroxi-3-nitro-2-fenil-4-propilciklohexil)(fenil)metanon (*l*-182)



Termelés: 61%, fehér kristályok, $\text{op} = 143^\circ\text{C}$; ^1H -NMR δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 7,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,15-7,09 (m, 5H); 5,12 (dd, $J = 2,1, 12,3$ Hz, 1H); 4,99 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H); 4,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 4,2, 12,3$ Hz, 1H); 2,65-2,55 (m, 1H); 2,18 (td, $J = 2,4, 14,4$ Hz, 1H); 2,00 (dt, $J = 3,9, 14,1$ Hz, 1H); 1,50-1,24 (m, 4H); 0,93 ppm (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C)= 202,3; 137,4; 136,2; 134,0; 128,91; 128,87; 128,3; 127,8; 127,4; 92,5; 66,4; 45,4; 41,7;

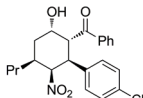
34,2; 33,1; 32,2; 19,8; 14,0 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3447, 2958, 2931, 1685, 1544, 1447, 1375, 1272, 702 cm^{-1} ; cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ képlet alapján számítva 402,1472; mérve: 402,1481; $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = -78 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211 \text{ nm}$ volt. A major komponens retenciós ideje 5,5 min, a minor komponensé 6,4 min.

((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-3-nitro-4-propilciklohexil)(fenil)metanon (*l*-197)



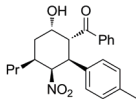
Termelés: 34%, fehér kristályok, $\text{op} = 73 \text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR } \delta(300 \text{ MHz, CDCl}_3, 30 \text{ }^\circ\text{C}) = 7,94 \text{ (d, } J = 7,2 \text{ Hz, 2H); } 7,59 \text{ (t, } J = 7,5 \text{ Hz, 1H); } 7,46 \text{ (t, } J = 7,8 \text{ Hz, 2H); } 7,02 \text{ (d, } J = 8,7 \text{ Hz, 2H); } 6,67 \text{ (d, } J = 8,7 \text{ Hz, 2H); } 5,07 \text{ (dd, } J = 2,1, 12,3 \text{ Hz, 1H); } 4,96 \text{ (t, } J = 4,2 \text{ Hz, 1H); } 4,40 \text{ (br s, 1H); } 3,97 \text{ (dd, } J = 4,2, 12,3 \text{ Hz, 1H); } 3,67 \text{ (s, 3H); } 2,71 \text{ (br s, 1H); } 2,60\text{--}2,53 \text{ (m, 1H); } 2,17 \text{ (br t, } J = 14,1 \text{ Hz, 1H); } 1,98 \text{ (dt, } J = 3,6, 14,4 \text{ Hz, 1H); } 1,47\text{--}1,23 \text{ (m, 4H); } 0,92 \text{ ppm (t, } J = 6,9 \text{ Hz, 3H); } ^{13}\text{C-NMR } \delta(75 \text{ MHz, CDCl}_3, 30 \text{ }^\circ\text{C}) = 202,6; 158,9; 136,3; 133,9; 129,4; 128,9; 128,5; 128,3; 114,2; 92,7; 66,4; 55,0; 45,6; 40,8; 34,3; 33,0; 32,1; 19,8; 14,0 \text{ ppm; IR } \nu(\text{KBr pasztilla}) = 3483, 2957, 2929, 1672, 1613, 1544, 1514, 1447, 1375, 1343, 1251, 1180, 1034, 700 \text{ cm}^{-1}$; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 396,1811; mérve: 396,1820; $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = -76 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211 \text{ nm}$ volt. A major komponens retenciós ideje 10,2 min, a minor komponensé 14,7 min.

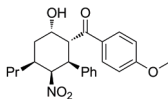
((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-2-(4-klórfenil)-6-hidroxi-3-nitro-4-propilciklohexil)(fenil)metanon (*l*-184)



Termelés: 42%, fehér kristályok, $\text{op} = 144 \text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR } \delta(300 \text{ MHz, CDCl}_3, 30 \text{ }^\circ\text{C}) = 7,94 \text{ (d, } J = 7,2 \text{ Hz, 2H); } 7,62 \text{ (t, } J = 7,2 \text{ Hz, 1H); } 7,49 \text{ (t, } J = 7,8 \text{ Hz, 2H); } 7,18\text{--}7,03 \text{ (m, 4H); } 5,06 \text{ (dd, } J = 2,1, 12,3 \text{ Hz, 1H); } 4,96 \text{ (t, } J = 4,2 \text{ Hz, 1H); } 4,44 \text{ (br s, 1H); } 4,02 \text{ (dd, } J = 4,2, 12,3 \text{ Hz, 1H); } 2,59\text{--}2,52 \text{ (m, 2H); } 2,17 \text{ (t, } J = 13,5 \text{ Hz, 1H); } 1,99 \text{ (dt, } J = 3,9, 14,1 \text{ Hz, 1H); } 1,47\text{--}1,24 \text{ (m, 4H); } 0,93 \text{ ppm (t, } J = 6,9 \text{ Hz, 3H); } ^{13}\text{C-NMR } \delta(75 \text{ MHz, CDCl}_3, 30 \text{ }^\circ\text{C}) = 201,8; 136,1; 136,0; 134,1; 133,7; 129,1; 129,0; 128,8; 128,3; 92,3; 66,3; 45,6; 40,9; 34,2; 33,0; 32,2; 19,8; 14,0 \text{ ppm; IR } \nu(\text{KBr pasztilla}) = 3435, 2955, 2928, 1686, 1545, 1492, 1374, 1013, 698 \text{ cm}^{-1}$; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Cl}$

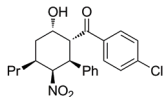
[M-H]⁻ képlet alapján számítva 400,1316; mérve: 400,1316; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -76 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211 \text{ nm}$ volt. A major komponens retenciósi ideje 8,8 min, a minor komponensé 11,4 min.

((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-6-hidroxi-3-nitro-4-propil-2-(*p*-tolil)ciklohexil)(fenil)metanon (*l*-185)

 Termelés: 48%, fehér kristályok, op = 154 °C, ¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,95 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H); 7,60 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,47 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H); 7,01-6,93 (m, 4H); 5,10 (dd, $J = 1,8, 12,3 \text{ Hz}$, 1H); 4,97 (t, $J = 4,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,41 (br s, 1H); 3,99 (dd, $J = 4,5, 12,3 \text{ Hz}$, 1H); 2,63-2,55 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,98 (dt, $J = 3,9, 14,1 \text{ Hz}$, 1H); 1,50-1,21 (m, 4H); 0,92 ppm (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 3H); ¹³C-NMR δ (75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 202,4; 137,4; 136,2; 134,4; 133,9; 126,6; 128,9; 128,4; 127,3; 92,7; 66,4; 45,5; 41,2; 34,3; 33,0; 32,2; 20,9; 19,8; 14,0 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3449, 2957, 2929, 1681, 1546, 1449, 1375, 700 cm⁻¹; HR-MS ESI: a pontos tömeg a C₂₃H₂₇NO₄Cl [M+Cl]⁻ képlet alapján számítva 416,1629; mérve: 416,1629; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -78 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211 \text{ nm}$ volt. A major komponens retenciósi ideje 8,9 min, a minor komponensé 11,3 min.

((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-6-hidroxi-3-nitro-2-fenil-4-propilciklohexil)(4'-metoxifenil)methanon (*l*-186)

 Termelés: 41%, fehér kristályok, op = 172 °C, ¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,95 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H); 7,16-7,09 (m, 5H); 6,93 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H); 5,06 (dd, $J = 1,8, 12,3 \text{ Hz}$, 1H); 4,98 (t, $J = 4,2 \text{ Hz}$, 1H); 4,38 (br s, 1H); 4,02 (dd, $J = 4,2, 12,3 \text{ Hz}$, 1H); 3,87 (s, 3H); 2,86 (br s, 1H); 2,61-2,56 (m, 1H); 2,16 (td, $J = 1,8, 13,8 \text{ Hz}$, 1H); 1,99 (dt, $J = 3,9, 13,8 \text{ Hz}$, 1H); 1,47-1,24 (m, 4H); 0,92 ppm (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 3H); ¹³C-NMR δ (75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 200,8; 164,3; 137,5; 130,8; 129,2; 128,8; 127,7; 127,5; 114,1; 92,6; 66,5; 55,5; 44,7; 41,6; 34,3; 33,1; 32,1; 19,8; 14,0 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3483, 2959, 2927, 1676, 1600, 1547, 1257, 1169, 700 cm⁻¹; HR-MS ESI: a pontos tömeg a C₂₃H₂₇NO₅Cl [M+Cl]⁻ képlet alapján számítva 432,1578; mérve: 432,1592; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -140 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ cm}^{-3}$ kloroformban, 99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IA oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 7:3 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a

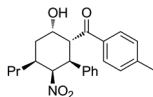
detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 10,6 min, a major komponensé 24,0 min.

((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-6-hidroxi-3-nitro-2-fenil-4-propil-ciklohexil)(4'-klórphenil)metanon (l-187)

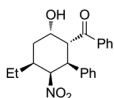


Termelés: 41%, fehér kristályok, op = 186 °C, $^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,17-7,07 (m, 5H); 5,05 (dd, $J = 1,8, 12,3$ Hz, 1H); 4,98 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,41 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 4,01 (dd, $J = 4,2, 12,3$ Hz, 1H); 2,62-2,56(m, 2H); 2,17 (td, $J = 2,1, 14,1$ Hz, 1H); 1,99 (dt, $J = 3,9, 14,1$ Hz, 1H); 1,47-1,24 (m, 4H); 0,92 ppm (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 201,0; 140,5; 137,3; 134,5; 129,7; 129,2; 128,9; 127,9; 127,4; 92,4; 66,3; 45,6; 41,5; 34,2; 33,0; 32,2; 19,8; 14,0 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3555, 2961, 2923, 1685, 1589, 1544, 1272, 1093, 702 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Cl}$ $[\text{M-H}]^-$ képlet alapján számítva 400,1316; mérve: 400,1320; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -102 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ cm}^{-3}$ kloroformban, 98% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 8:2 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 9,5 min, a major komponensé 11,5 min.

((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-6-hidroxi-3-nitro-2-fenil-4-propil-ciklohexil)(*p*-tolil)metanon (l-188)

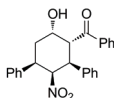


Termelés: 51%, fehér kristályok, op = 192 °C, $^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,17-7,09 (m, 5H); 5,09 (dd, $J = 1,8, 12,3$ Hz, 1H); 4,99 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H); 4,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 4,02 (dd, $J = 4,2, 12,3$ Hz, 1H); 2,72 (br s, 1H); 2,62-2,56(m, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,16 (td, $J = 1,8, 15,9$ Hz, 1H); 1,99 (dt, $J = 3,9, 13,8$ Hz, 1H); 1,47-1,24 (m, 4H); 0,93 ppm (t, $J = 6,6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ (75 MHz, CDCl_3 , 30 °C) = 201,9 145,1; 137,5; 133,7; 129,6; 128,8; 128,5; 127,7; 127,4; 92,6; 66,4; 45,2; 41,5; 33,2; 33,1; 32,1; 21,7; 19,8; 14,0 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 3491, 2960, 2926, 1682, 1668, 1606, 1548, 1280, 1181, 700 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Cl}$ $[\text{M+Cl}]^-$ képlet alapján számítva 416,1629; mérve: 416,1627; $[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^{\text{D}} = -116 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \text{ dm}^{-1}$ ($c = 0,01 \text{ cm}^{-3}$ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IA oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 7:3 arányú elegye, az áramlási sebesség $1,0 \text{ cm}^3/\text{min}$, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 9,0 min, a major komponensé 13,3 min.



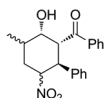
**((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-etil-6-hidroxi-3-nitro-2-fenilciklohexil)
(fenil)metanon (*l*-192)**

Termelés: 65%, fehér kristályok, op = 172°C; ¹H-NMR δ(300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,15-7,10 (m, 5H); 5,13 (dd, *J* = 2,1, 12,3 Hz, 1H); 5,04 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H); 4,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 4,03 (dd, *J* = 4,2, 12,3 Hz, 1H); 2,52-2,45 (m, 2H); 2,18 (dd, *J* = 2,1, 14,1 Hz, 1H); 2,01 (dt, *J* = 3,9, 14,1 Hz, 1H); 1,45-1,29 (m, 2H); 1,03 ppm (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C-NMR δ(75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 202,3; 137,4; 136,1; 133,9; 128,88; 128,85; 128,3; 127,8; 127,5; 92,1; 66,3; 45,4; 41,5; 35,1; 32,0; 25,1; 11,4 ppm; IR ν(KBr pasztilla) = 3531, 2967, 1686, 1541, 1371, 1286, 1273, 698 cm⁻¹; HR-MS ESI: a pontos tömeg a C₂₁H₂₂NO₄ [M-H]⁻ képlet alapján számítva 352,1549; mérve: 352,1550; [α]_{25°C}^D = -72 cm³ g⁻¹ dm⁻¹ (*c* = 0,01 cm⁻³ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IA oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a detektálás hullámhossza λ = 211 nm volt. A minor komponens retenciós ideje 15,5 min, a major komponensé 17,1 min.



**((1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*)-6-hidroxi-3-nitro-2,4-difenil-ciklohexil)
(fenil)metanon (*l*-193)**

Termelés: 27%, fehér kristályok, op = 234°C; ¹H-NMR δ(300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,34-7,27 (m, 5H); 7,15 (br s, 5H); 5,22 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); 5,13 (br s, 1H); 4,62 (br s, 1H); 4,26 (dd, *J* = 3,6, 12,0 Hz, 1H); 3,98 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H); 3,00 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H); 2,81 (br s, 1H); 2,20 ppm (br d, *J* = 13,8 Hz, 1H); ¹³C-NMR δ(75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 202,1; 138,5; 137,1; 136,1; 134,0; 128,94; 128,89; 128,3; 127,86; 127,84; 127,4; 127,3; 94,2; 66,4; 45,1; 41,9; 39,1; 30,6 ppm; IR ν(KBr pasztilla) = 3448, 1655, 1551, 1208, 1057, 701, 688 cm⁻¹; HR-MS ESI: a pontos tömeg a C₂₅H₂₂NO₄ [M-H]⁻ képlet alapján számítva 400,1549; mérve: 400,1550; [α]_{25°C}^D = -116 cm³ g⁻¹ dm⁻¹ (*c* = 0,01 cm⁻³ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a detektálás hullámhossza λ = 211 nm volt. A major komponens retenciós ideje 12,7 min, a minor komponensé 19,0 min.

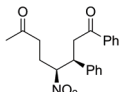


**((1*R*,2*S*,6*S*)-2-hidroxi-3-metil-5-nitro-6-fenilciklohexil)-
(fenil)metanon (*l*-196-*l*-196) izomeregy**

Az egyes diasztereomereket kromatográfiásan nem tudtuk szétválasztani, ezért az izomeregyből NMR spektroszkópia segítségével

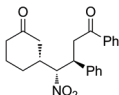
állapítottuk meg a szerkezeteket. A keverékre vonatkoztatott hozam 90%-os volt. Az egyes izomerek arányát 19:19:62-nak találtuk. A pontos tömeg meghatározásához vékonyréteg-kromatográfia segítségével dúsítottuk a főkomponenst. HR-MS ESI: a pontos tömeg a $C_{20}H_{20}NO_4$ $[M-H]^-$ képlet alapján számítva 338,1392; mérve: 338,1395. Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak OD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 0,5 cm^3/min , a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A major komponens retenciósi ideje 18,2 min, a minor komponensé 21,4 min.

(3*S*,4*R*)-4-nitro-1,3-difeniloktán-1,7-dion (l-203)



Termelés: 88%, fehér kristályok, $op = 68$ °C; 1H -NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$, 30 °C, főkomponens)= 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,55-7,50 (m, 1H); 7,43-7,38 (m, 2H); 7,34-7,23 (m, 5H); 4,90 (dd $J = 3,3, 10,2$ Hz, 1H); 3,96 (dd, $J = 3,6, 9,9$ Hz, 1H); 3,60-3,51 (m, 1H); 3,21 (dd, $J = 3,6, 17,1$ Hz, 1H); 2,42-2,37 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,03-1,85 ppm (m, 2H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, $CDCl_3$, 30 °C)= 206,2; 196,3; 138,2; 136,5; 133,3; 129,0; 128,6; 128,3; 127,9; 127,8; 91,5; 44,8; 41,6; 38,9; 29,9; 25,8 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3415, 1718, 1692, 1682, 1541, 1370, 751, 704 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $C_{20}H_{20}NO_4$ $[M-H]^-$ képlet alapján számítva 338,1392; mérve: 338,1396; $[\alpha]_{25^\circ C}^D = -32$ $cm^3 g^{-1} dm^{-1}$ ($c = 0,01$ cm^{-3} kloroformban, 92% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak AD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm^3/min , a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciósi ideje 37,5 min, a major komponensé 48,5 min.

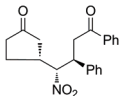
(*R*)-3-((1'*R*,2'*S*)-1'-nitro-4'-oxo-2',4'-difenilbutil)ciklohexanon (l-205)



Termelés: 45%, fehér kristályok, $op = 167$ °C; 1H -NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$, 30 °C)= 7,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,33-7,23 (m, 5H); 4,94 (dd, $J = 4,5, 10,5$ Hz, 1H); 4,09 (td, $J = 3,0, 11,7$ Hz, 1H); 3,58-3,49 (m, 1H); 3,15 (dd, $J = 3,0, 16,8$ Hz, 1H); 2,61-2,55 (m, 1H); 2,40-2,30 (m, 2H); 2,23-2,12 (m, 1H); 2,06-1,89 (m, 3H); 1,52-1,42 ppm (m, 2H); ^{13}C -NMR δ (75 MHz, $CDCl_3$, 30 °C)= 208,5; 196,2; 137,6; 136,4; 133,3; 129,3; 128,6; 128,01; 127,97; 127,92; 95,6; 41,5; 41,4; 41,2; 41,7; 38,3; 28,6; 24,2 ppm; IR ν (KBr pasztilla)= 3414, 1715, 1681, 1541, 1447, 1363, 1252, 748, 700 cm^{-1} ; HR-MS ESI: a pontos tömeg a $C_{22}H_{22}NO_4$ $[M-H]^-$ képlet alapján számítva 364,1549; mérve: 364,1552; $[\alpha]_{25^\circ C}^D = -36$ $cm^3 g^{-1} dm^{-1}$ ($c = 0,01$ cm^{-3} kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak IB oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye,

az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 6,9 min, a major komponensé 7,5 min.

(*R*)-3-((1'*R*,2'*S*)-1'-nitro-4'-oxo-2',4'-difenilbutil)ciklopentanon (*l*-206)



Termelés: 54%, fehér kristályok, op = 143 °C; ¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,54-7,49 (m, 1H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,33-7,23 (m, 5H); 4,96 (dd, $J = 6,3, 9,9$ Hz, 1H); 4,05 (td, $J = 3,0, 9,9$ Hz, 1H); 3,65-3,56 (m, 1H); 3,22 (dd, $J = 3,0, 17,1$ Hz, 1H); 2,49-2,41 (m, 1H); 2,34-2,22 (m, 3H); 2,15-1,91 (m, 2H); 1,06-1,43 ppm (m, 1H); ¹³C-NMR δ (75 MHz, CDCl₃, 30 °C) = 214,9; 196,2; 138,1; 136,3; 133,3; 129,1; 128,5; 127,96; 127,95; 127,85; 94,8; 43,1; 41,1; 39,6; 38,3; 38,2; 26,3 ppm; IR ν (KBr pasztilla) = 2900, 1738, 1694, 1548, 1446, 1368, 1348, 1235, 1197, 747, 698, 543 cm⁻¹; HR-MS ESI: a pontos tömeg a C₂₁H₂₀NO₄ [M-H]⁻ képlet alapján számítva 350,1392; mérve: 350,1397; $[\alpha]_{25}^D = -132$ cm³ g⁻¹ dm⁻¹ ($c = 0,01$ cm⁻³ kloroformban, >99% ee); Az enantioszelektivitást HPLC-vel határoztuk meg, az állófázis Chiralpak AD oszlop, a mozgófázis hexán:etanol 9:1 arányú elegye, az áramlási sebesség 1,0 cm³/min, a detektálás hullámhossza $\lambda = 211$ nm volt. A minor komponens retenciós ideje 75,4 min, a major komponensé 94,7 min.

Irodalomjegyzék

- [1] L. Pauling *Chemical and Engineering News* **1946**, *24*, 1375–1377.
- [2] L. Pauling *Nature* **1948**, *161*, 707–709.
- [3] P. Pihko (ed.) *Hydrogen Bond in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [4] J.-F. Brière, S. Oudeyer, V. Dalla, V. Levacher *Chem. Soc. Rev.* **2012**, megjelenés alatt, DOI: 10.1039/c1cs15200a.
- [5] D. W. C. MacMillan *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [6] Z. G. Hajós, D. R. Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [7] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
- [8] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213.
- [9] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [10] B. List *Synlett* **2001**, 1675–1686.
- [11] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [12] A. Moyano, R. Rios *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703–4832.
- [13] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.
- [14] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17.

- [15] C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569.
- [16] B. List, L. Hoang, H. J. Martin *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839–5842.
- [17] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikozskovich, B. Linder *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.
- [18] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [19] P. Dinèr, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987.
- [20] D. Seebach, R. Gilmour, U. Grošelj, G. Deniau, C. Sparr, M.-I. Ebert, A. K. Beck, L. B. McCusker, D. Šišak, T. Uchimarū *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 603–634.
- [21] D. A. Bock, C. W. Lehmann, B. List *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20636–20641.
- [22] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5570.
- [23] E. Marqués-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könning, R. M. de Figueiredo, M. Christmann *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4116–4119.
- [24] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinèr, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.
- [25] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan *Science* **2007**, *316*, 582–585.
- [26] M. S. Kerr, T. Rovis *Synlett* **2003**, 1934–1936.
- [27] S. Colonna, H. Hiemstra, H. Wynberg *Chem. Commun.* **1978**, 238–239.
- [28] C. Nájera, J. M. Sansano *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.
- [29] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
- [30] D. Uraguchi, M. Terada *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.

- [31] T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010.
- [32] X. Yu, W. Wang *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516–532.
- [33] M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiressei *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549.
- [34] L.-Z. Gong, X.-H. Chen, X.-Y. Xu *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920–8926.
- [35] J. Yu, F. Shi, K.-Z. Gong *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156–1171.
- [36] M. Bella, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5672–5673.
- [37] G. A. Jeffrey *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [38] J. Hine, S.-M. Linden, V. M. Kanagasabathy *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5096–5099.
- [39] D. P. Curran, L. H. Kuo *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259–3262.
- [40] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal *Nature* **2003**, *424*, 146–146.
- [41] A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336–1337.
- [42] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [43] P. M. Pihko *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062–2064.
- [44] Y. Takemoto *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.
- [45] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
- [46] S. J. Connon *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.
- [47] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [48] J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890–6899.
- [49] K. Hine *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 1–7.
- [50] G. J. Rowlands *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865–1882.
- [51] M. Shibasaki, N. Yoshikawa *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209.

- [52] P. Li, H. Yamamoto *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *37*, 161–183.
- [53] H. Hiemstra, H. Wynberg *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417–430.
- [54] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [55] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.
- [56] A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160.
- [57] B. Vakulya, Sz. Varga, A. Csámpai, T. Soós *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
- [58] B. Li, L. Jiang, M. Liu, Y. Chen, L. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, 603–606.
- [59] S. H. McCooey, S. J. Connon *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370.
- [60] J. Ye, D. J. Dixon, P. J. Hynes *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483.
- [61] T. Marcelli, H. Hiemstra *Synthesis* **2010**, 1229–1279.
- [62] I. Ojima (ed.) *Catalytic Asymmetric Synthesis, Third Edition*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, **2010**.
- [63] R. Mahrwald (ed.) *Enantioselective Organocatalyzed Reactions I*, Springer, **2011**.
- [64] K. C. Nicolaou, J. S. Chen *Classics in Total Synthesis III.*, Wiley-VCH, **2011**.
- [65] I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696–3697.
- [66] B. Vakulya, Sz. Varga, T. Soós *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3475–3480.
- [67] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307.
- [68] A. M. Walji, D. W. C. MacMillan *Synlett* **2007**, 1477–1489.
- [69] T. Hudlický, J. W. Reed *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, **2007**.
- [70] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2006**.
- [71] D. E. Fogg, E. N. dos Santos *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379.
- [72] N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168–12179.

- [73] S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5471–5484.
- [74] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [75] C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
- [76] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- [77] L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492–8509.
- [78] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe *Nature* **2006**, *441*, 861–863.
- [79] J. Wang, H. Xie, H. Li, L. Zu, W. Wang *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4177–4179.
- [80] Q. Ren, Y. Gao, J. Wang *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13594–13598.
- [81] Y. Gao, Q. Ren, H. Wu, M. Li, J. Wang *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9232–9234.
- [82] C. Yu, Y. Zhang, A. Song, Y. Ji, W. Wang *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 770–774.
- [83] B. Tan, N. R. Candeias, C. F. Barbas III *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 473–477.
- [84] S. Rajkumar, K. Shankland, G. D. Brown, A. J. A. Cobb *Chem. Sci.* **2012**, megjelenés alatt, DOI: 10.1039/C1SC00592H.
- [85] Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185–9188.
- [86] Y. Hoashi, T. Yabuta, P. Yuan, H. Miyabe, Y. Takemoto *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365–374.
- [87] Y. Wang, R.-G. Han, Y.-L. Zhao, S. Yang, P.-Y. Xu, D. J. Dixon *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9834–9838.
- [88] H. Uehara, R. Imashiro, G. Hernández-Torres, C. F. Barbas III. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20672–20677.
- [89] P. He, X. Liu, J. Shi, L. Lin, X. Feng *Org. Lett.* **2011**, *13*, 936–939.
- [90] C. De Fusco, A. Lattanzi *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3728–3731.
- [91] P. J. Walsh, M. C. Kozlowski *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, **2009**.

- [92] S. Masamune *Heterocycles* **1984**, *21*, 107–136.
- [93] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 1–76.
- [94] K. B. Sharpless *Chemica Scripta* **1985**, *25*, 71–77.
- [95] H. M. L. Davies, C. Venkataramani, T. Hansen, D. W. Hopper *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6462–6468.
- [96] B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M. R.. Torres *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4818–4822.
- [97] F. R. P. Crisóstomo, A. Lledó, S. R. Shenoy, T. Iwasawa, J. Rebek Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7402–7410.
- [98] A. Peschiulli, B. Procuranti, C. J. O'Connor, S. J. Connon *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 380–384.
- [99] K. A. Morris, K. M. Arendt, S. H. Oh, D. Romo *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3764–3767.
- [100] K. Kacprzak, J. Gawroński *Synthesis* **2001**, 961–998.
- [101] C. E. Song (ed.) *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Wiley-VCH, **2009**.
- [102] C. Drzewiczak, A. Suszko-Purzycka, J. Skolik *Polish J. Chem.* **1993**, *67*, 45–52.
- [103] W. M. Braje, J. Frackenpohl, O. Schrake, R. Wartchow, W. Beil, H. M. R. Hoffmann *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 777–792.
- [104] K. M. Kacprzak, W. Lindner, N. M. Maier *Chirality* **2008**, *20*, 441–445.
- [105] L. K. Blair, K. D. Parris, P. S. Hii, C. Brock *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3649–653.
- [106] R. Custelcean *Chem. Commun.* **2008**, 295–307.
- [107] H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1699–1702.
- [108] G. Tárkányi, P. Király, Sz. Varga, B. Vakulya, T. Soós *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6078–6086.

- [109] P. Király, T. Soós, Sz. Varga, B. Vakulya, G. Tárkányi, *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 13–19.
- [110] G. Tárkányi, P. Király, T. Soós, Sz. Varga *Chem. Eur. J.* **2012**, közlésre elfogadva.
- [111] E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9202–9205.
- [112] C. Pidathala, L. Hoang, N. Vingola, B. List *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785–2788.
- [113] N. Itagaki, M. Kimura, T. Sugahara, Y. Iwabuchi *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4185–4188.
- [114] C. Ghobril, C. Sabot, C. Mioskowski, R. Baati *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4104–4108.
- [115] P. Hammar, C. Ghobril, C. Antheaume, A. Wagner, R. Baati, F. Himo *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4728–4736.
- [116] C. Ghobril, P. Hammar, S. Kodepelly, B. Spiess, A. Wagner, F. Hamio, R. Baati *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1573–1581.
- [117] P. Perlmutter *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1992**.
- [118] D. Roca-Lopez, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561–2601.
- [119] E. M. Carreira, L. Kvaerno *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, **2009**.
- [120] P. B. Bartlett *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2–72.
- [121] R. W. Hoffmann *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.

Summary

During our research, we investigated our newly developed, bifunctional, quinine and thiourea based organocatalysts from the aspects of structure and reactivity. First, we extended this family of catalysts; in order to investigate the effects influencing the active site, we modulated the basicity of the quinuclidine moiety and the Lewis acid character of the thiourea fragment. We concluded that the decrease in basicity and acidity both lead to a diminished catalytic activity. However, due to the compact structure of the active site, these changes did not affect the stereoselectivity of the Michael additions. Thus, the acidity and basicity of the varied groups do not affect the positioning of the substrates, at least within the explored limits.

As part of our efforts to prepare the various catalysts, we developed a novel, scalable, and reproducible method for the synthesis of widely applicable cinchona derivatives containing an alkyne moiety.

For NMR studies, which allowed an even better understanding of the solution-phase structure of these bifunctional catalysts, we synthesized ^{15}N labeled varieties. In this way, we were able to distinguish the nitrogen atoms of the thiourea moiety, which significantly contributed to the low temperature measurements carried out to determine the exact structure.

When applied in cascade reactions, the catalysts show the effect of double diastereocontrol. We exploited this experience in the design of a special protocol, in which we applied two catalysts for the diastereoselective synthesis of previously unknown cyclohexane derivatives. With the sequential Michael-Michael-Henry reactions, five new stereocenters were successfully introduced into the molecules. We also applied this procedure in kinetic resolution.

We broadened the scope of this method to α, β -unsaturated oxo compounds and accomplished a 6-*enolexo* aldol ring closure yielding syn configuration. Moreover, with the help of the diastereocontrol provided by the catalyst, we could stereoselectively synthesize linear stereotriads using unsaturated ketones.

In order to explain the experimental observations, we introduced a model that depicts the inner and outer regulatory effects.